

Vergleich der Pathogenese der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrie

**Klinische Erscheinungsbilder, morphologische und biochemische
Grundlagen, Diskussion bestehender Hypothesen,
Entwicklung eines eigenen Konzeptes**

von

Rainer Schiele

~~aus~~
aus

Berlin

1975 № 2 1 2

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozial-Medizin

und der Poliklinik für Berufskrankheiten

der Universität Erlangen-Nürnberg

(Direktor: Professor Dr. med. H.Valentin)

Vergleich der Pathogenese der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrie

**Klinische Erscheinungsbilder, morphologische und biochemische
Grundlagen, Diskussion bestehender Hypothesen,
Entwicklung eines eigenen Konzeptes**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

dem Fachbereich Medizin

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Rainer Schiele

aus

Berlin

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. H. Valentin

Tag der mündlichen Prüfung: 7. April 1975

Meinem verehrten klinischen Lehrer
Herrn Professor Dr. Hans Heinrich Wleck - Direktor der
Universitäts-Nervenlinik mit Poliklinik Erlangen -
in Dankbarkeit gewidmet.

Herrn Prof. Dr. med. H. Valentin danke ich
für die freundliche Überlassung des Themas
und wertvolle Anregungen,
Herrn Prof. Dr. med. K. Brandt für die
Durchsicht des biochemischen Teils.

Herrn Chem. Ing. K.-H. Schaller sei für
seine Beratung und Unterstützung bei allen
Problemen und die hervorragende Zusammen-
arbeit besonders gedankt.

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2.1. Die Klinik der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrie	4
2.2. Die Syndromgenese der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrie	10
3.1. Die Porphyrinsynthese	11
3.2. Die Regulation der Porphyrinsynthese	15
3.3. Die Störungen der Porphyrinsynthese, Übersicht und Einteilung der Porphyrien	21
3.4. Die Störungen der Porphyrinsynthese bei der akuten intermittierenden Porphyrie im Vergleich zur Bleivergiftung	28
4. Neuropathologische Aspekte der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrie	29
5. Die Theorien zur Pathogenese der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrie	35
5.1. Übersicht	37
5.2.1. Die Bedeutung des Zinkstoffwechsels für die Pathogenese der akuten intermittierenden Porphyrie	40
5.2.2. Störungen des Zinkstoffwechsels durch Blei	48
5.3.1. Das pathogenetische Modell der akuten intermittierenden Porphyrie von DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962	49
5.3.2. Beziehungen des pathogenetischen Modells von DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962 zur Bleivergiftung	56
5.4. Im Zusammenhang mit einigen pathogenetischen Vorstellungen stehende Stoffwechselwege	58
5.4.1. Der Aminoaceton-Zyklus	58

5.4.2. Der SHEMIN-Zyklus und die Purinsynthese	60
5.4.3. Der Citratzyklus und der Dicarbonsäurestoffwechsel	61
5.4.4. Die Endoxidation und die oxidative Phosphorylierung	63
5.4.5. Die Glykolyse	64
5.4.6. Das zelluläre Entgiftungssystem	65
5.5.1. Die Hypothese zur Pathogenese der akuten intermittierenden Porphyrrie von LABBE 1967	65
5.5.2. Beziehung der Theorie von LABBE 1967 zur Bleivergiftung	71
5.6. Das pathogenetische Konzept der akuten intermittierenden Porphyrrie von CAVANAGH u. RIDLEY 1967	74
5.7. Die Theorie zur Pathogenese der akuten intermittierenden Porphyrrie von KOSOWER u. Mitarb. 1969	77
5.8. Das pathogenetische Konzept der akuten intermittierenden Porphyrrie von BECKER u. Mitarb. 1971	81
5.9. Die pathogenetischen Vorstellungen zur akuten intermittierenden Porphyrrie von FELDMAN u. Mitarb. 1971	87
5.10. Das pathogenetische Modell der Bleitriäthylvergiftung von GALZIGNA u. Mitarb. 1973	91
6.1. Entwicklung eines gemeinsamen pathogenetischen Konzeptes der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrrie	94
6.2. Schlußfolgerungen	104
7. Zusammenfassung	107
8. Literaturverzeichnis	109

1. Einleitung

Anlaß dieser vergleichenden Betrachtung sind auffällige Gemeinsamkeiten im klinischen Erscheinungsbild und den Laborbefunden, die die Bleivergiftung (PbV) und die akute intermittierende Porphyrie (AIP) kennzeichnen. Bereits einige Autoren (DAGG u. Mitarb. 1965 a+b, GORECZKY u. ROTH 1969) sind der Frage nachgegangen, ob sich aufgrund dieser Parallelen ein für beide Krankheiten zutreffendes pathogenetisches Konzept entwickeln läßt. Die Ergebnisse vorangehender Untersuchungen waren aber durchaus nicht eindeutig und vollständig. Daher verlief die Diskussion in vieler Hinsicht unbefriedigend. Auch ist es bisher nicht gelungen, im Vergleich der Krankheitsbilder über formale Analogien hinauszukommen. Wegen zahlreicher neuer Ergebnisse, die insbesondere von seiten der biochemischen und toxikologischen Grundlagenforschung in den letzten Jahren erzielt wurden, erschien eine Wiederbelebung der Diskussion angebracht. Es soll eine zusammenfassende Darstellung der Hypothesen gegeben werden, die die wichtigsten Symptome der PbV und der AIP auf molekularer Basis zu erklären versuchen. Diese Hypothesen sollen im Lichte der heute bekannten biochemischen Verhältnisse einer kritischen Betrachtung unterzogen werden. Außerdem soll auf dieser Grundlage der Versuch unternommen werden, eigene Vorstellungen zu diesem Problem zu entwickeln, die als Ansatzpunkt zu weiterem experimentellen Arbeiten dienen könnten. Diese Erörterung erscheint vor allem aus folgenden Gründen sinnvoll und notwendig:

1. Aufgrund der vielen Parallelen der Krankheitsbilder ist es denkbar, daß die Erklärung der formalen Pathogenese der einen Erkrankung die der anderen mit beinhaltet.

2. Beide Krankheiten gehen mit typischen polyneuritischen Erscheinungen einher. Die Entstehungsmechanismen polyneuritischer Syndrome sind noch weitgehend ungeklärt. Der AIP und der PbV kommt somit geradezu modellhafter Charakter hinsichtlich der Polyneuritiden anderen metabolischen und toxischen Ursprungs zu; ebenso wie die PbV überhaupt häufig als Modell für andere Schwermetall-intoxikationen gegolten hat.
3. Eine bessere Kenntnis der Pathogenese der AIP würde neue Wege ihrer kausalen oder spezifisch symptomatischen Therapie erschließen.
4. Die große Bedeutung, die das Blei noch immer als Schadstoff für den industriellen Bereich besitzt und in zunehmendem Maße - wenn auch in erheblich geringeren Konzentrationen - für die Umwelt und die gesamte Menschheit gewinnt, macht eine Festlegung sicher unschädlicher Grenzwerte unumgänglich. Das wiederum setzt voraus, alle Wirkungen des Bleis auf den Organismus und die ihnen zugrunde liegenden Vorgänge zu untersuchen.
5. Die Vorstellungen zur formalen Pathogenese der AIP sind bereits erheblich differenzierter als die zur PbV. Wegen der Übereinstimmung zahlreicher biochemischer Störungen ist es möglich, von Befunden der AIP auf ähnliche bei der PbV zu schließen und auch umgekehrt.

Damit wird allerdings unterstellt, daß die Ursache der Krankheitserscheinungen bei der PbV und der AIP im wesentlichen ein biochemisches Problem ist. Die Behauptung des englischen Physiologen STARLING, der schon 1906 betonte, daß sich jedes physiologische Problem letztlich auf ein chemisches zurückführen läßt, hat bezogen auf Pathophysiologie und klinische Biochemie durchaus dieselbe Berechtigung. In der Tat sprechen viele Befunde dafür, daß humorale und funktionelle eher als strukturelle Faktoren die Krankheitserscheinungen bedingen. Dennoch ist es nicht ausgeschlossen, daß die auffälligen metabolischen Störungen beider Krankheiten nur sekundärer Ausdruck primärer Strukturveränderungen sind. Da Membranvorgänge aber einer biochemischen Untersuchung noch weitgehend unzugänglich sind, kann dieser Aspekt in dieser Betrachtung nicht berücksichtigt werden.

Auf die Schwierigkeit, allein aus klinischen und morphologischen Befunden auf die Pathogenese einer Polyneuritis zu schließen, wies BECKER 1970 anlässlich der diabetischen Polyneuritis hin. Ähnlich komplex sind die Verhältnisse vermutlich auch für die Pathogenese der Porphyrie- und Bleipolyneuritis. Daher setzt der Versuch einer Annäherung an die Kausalität nicht nur den Vergleich der Symptomatik und Morphologie, sondern auch der biochemischen Korrelate beider Krankheitsbilder voraus.

Außer dem Mangel an zahlreichen Grundlagen stehen einer eingehenden vergleichenden Untersuchung der Pathogenese der AIP und der PbV einige Probleme entgegen:

1. Beide Krankheiten sind nicht so häufig, daß umfangreiche Stoffwechseluntersuchungen und Belastungsproben vorgenommen werden können; im akuten Stadium verbieten sich derartige Untersuchungen ohnehin. Auch ist es bisher nicht möglich, den Stoffwechsel einzelner Organe, z.B. des Nervensystems, in vivo isoliert zu untersuchen.
2. Es gibt kein befriedigendes tierexperimentelles Modell der AIP. Da ein großer Teil der Ergebnisse im Tierversuch ermittelt wurde, ist es bisweilen zweifelhaft, ob diese Befunde immer Ursache oder Folge der Stoffwechselstörung sind oder nur unabhängige Nebenerscheinungen der medikamentösen Porphyrieinduktion. Auch die metabolischen Störungen der experimentellen Porphyrie entsprechen nur zum Teil denen der AIP. Eine der AIP vergleichbare Symptomatik fehlt im Tierversuch völlig (GOLDBERG 1971). Die Empfindlichkeit einiger kleiner Laboratoriumstiere gegenüber Blei ist ebenfalls gering (GOMBAULT 1880, MICHAELSON u. Mitarb. 1974) und nicht mit den menschlichen Verhältnissen vergleichbar.
3. Eine vollständige Korrelation der klinischen Erscheinungen und Befunde beider Krankheitsbilder ist aus folgendem Grund nicht zu erwarten: Bei der PbV führt eine exogene Noxe primär oder sekundär zu pathologischen Veränderungen der Funktion und Struktur an vielen Stellen des Körpers. Bei der AIP dagegen wird das Krankheitsgeschehen vermutlich durch eine endogene, häufig exogen induzierte, Regulationsstörung hervorgerufen, die ihrerseits dann sekundär für die Vielzahl der Symptome verantwortlich zu machen ist. Man kann daher das Krankheitsgeschehen der PbV als multi-

faktoriell, das der AIP eher als monofaktoriell betrachten. Dies ist auch der Grund dafür, daß gegensätzliche Befunde nicht als Ausschluß einer wenigstens teilweise gemeinsamen Pathogenese verwertet werden können.

Diese Problematik ist im Zusammenhang mit der Besprechung der klinischen Erscheinungsbilder der biochemischen und morphologischen Grundlagen beider Krankheitsbilder und der Diskussion der bestehenden pathogenetischen Modelle stets zu berücksichtigen.

2.1. Die Klinik der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrrie

Wenn einleitend von möglichen Parallelen in der Pathogenese der PbV und der AIP gesprochen wurde, so muß betont werden, daß sich diese Vermutung nur auf die formale Pathogenese beider Krankheiten beziehen kann. Ihre ätiologische Pathogenese ist dagegen auf den ersten Blick durchaus unterschiedlich und kennzeichnet sie als zwei Krankheitseinheiten.

Bei der Bleivergiftung handelt es sich um eine Erkrankung durch einen exogenen, zumeist mit der Atemluft oder der Nahrung dem Körper zugeführten Schadstoff, an der prinzipiell jeder Mensch erkranken kann. Die Morbidität der PbV ist gering. Sie gehört aber noch immer zu den häufigsten der durch chemische Noxen hervorgerufenen Berufskrankheiten. Die Bedeutung leicht erhöhter Blutbleiwerte, der Belastung der Bevölkerung und der Umwelt durch Bleiimmissionen der Industrie und des Kraftfahrzeugverkehrs und der Aufnahme von Blei mit Nahrung und Trinkwasser ist durchaus noch umstritten und wird erst seit wenigen Jahren eingehend untersucht.

Die akute intermittierende Porphyrie ist eine autosomal dominant vererbte Krankheit mit unterschiedlicher Genpenetranz und in die Gruppe der angeborenen Stoffwechselkrankheiten einzuordnen. Ungewöhnlich für eine Stoffwechselkrankheit sind allerdings der dominante Erbgang (LABBE 1967) und die Überproduktion von Stoffwechselsubstanzen (TSCHUDY u. Mitarb. 1965). Bei dominanten Erbweisen handelt es sich nämlich in der Regel um körperliche Störungen, nicht aber um Stoffwechselleiden. Für eine Stoffwechselkrankheit ist wiederum auffällig, daß sie, wenigstens nach Ansicht einiger Autoren, eher auf einer enzymatischen Überaktivität als - wie die meisten Stoffwechselkrankheiten - auf einem enzymatischen Block zu beruhen scheint. Auf beide Punkte wird im biochemischen Teil der Betrachtung näher einzugehen sein (Kap. 3.3., Kap. 5.).- Die Häufigkeit der AIP wird zwischen 1,5:100 000 (WALDENSTRÖM 1957) und 3:10 000 (WITH 1963) angegeben. Sie ist mit einem Anteil von etwa 70 % die häufigste Porphyrikrankheit. Eine sichere Erkennung latenter Porphyrien ist noch immer schwierig. Der häufig als pathognomisch bezeichnete Test nach WATSON u. SCHWARTZ 1941 ist für diesen Zweck unzureichend und nur bei positivem Ausfall weitgehend verläßlich. Als besonders gefährdeter Personenkreis gelten Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Dies wird allgemein auf die besonderen hormonellen Verhältnisse zurückgeführt, die den Stoffwechsel in Richtung einer Porphyrieinduktion beeinflussen. Die Erkrankungshäufigkeit von Frauen im Verhältnis zu Männern wird mit 3:2 angegeben (LEVERE u. KAPPAS 1968). Die Krankheit wird äußerst selten vor der Pubertät gesehen. Eine Abhängigkeit von den Menses kann bestehen. Zusammenhänge zwischen Schwangerschaft oder Einnahme von Ovulationshemmern und Manifestwerden einer latenten Porphyrie sind noch umstritten. Sind in einer Familie Fälle von AIP aufgetreten,

empfiehlt es sich, die übrigen Mitglieder der Familie auf eine latente Form der Stoffwechselstörung zu untersuchen und sie über die Gefahren des Gebrauches gewisser Medikamente aufzuklären. Als Auslöser werden viele, zum größten Teil bereits gut charakterisierte Medikamente und zahlreiche Noxen, aber auch psychischer und körperlicher Streß, Infektionskrankheiten und Hunger angesehen (THEILE 1971).

Im Mittelpunkt des klinischen Bildes der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrrie stehen Ausfallserscheinungen von seiten des peripheren motorischen, des vegetativen und des zentralen Nervensystems. Diese manifestieren sich als abdominelle, neuropsychiatrische und kardiovaskuläre Symptome. Noch ungeklärt ist, ob die abdominellen Beschwerden und die Störungen des Herz-Kreislauf-Systems auch als Folge nervaler Funktionsänderungen (GOLDBERG 1959) oder unabhängig davon entstehen, oder die Störungen des Nervensystems sogar sekundär auf vaskuläre Veränderungen zurückzuführen sind. Als geradezu pathognomonische Kardinalsymptome gelten Übelkeit, Erbrechen und spastische Obstipation mit attackenartigen, häufig lang anhaltenden kolikartigen abdominellen Beschwerden. Letztere führen bei ungenauer Untersuchung nicht selten zu chirurgischen Interventionen, die vor allem bei der AIP - ebenso wie die Gabe kontraindizierter Analgetika - eine erhebliche Verschlechterung des Zustandes bewirken. In schweren Fällen kann sich eine Polyneuritis entwickeln, die sich klinisch vornehmlich als Funktionsstörung des motorischen Systems äußert. Es können sich zunächst Muskelschmerzen, dann Paresen und schließlich eine Paralyse einstellen. Bei der Bleivergiftung manifestiert sich die Polyneuritis meist einseitig als typische Radialislähmung, jedoch sind auch andere primäre Lokalisationen möglich. Besonders betroffen sind stark beanspruchte Muskelgruppen (BRANDT 1957). Die Entwicklung der Porphyrriepolyneuritis läßt sich nicht in ein bestimmtes Schema einordnen. Der Verlauf in Form einer LANDRYschen Paralyse gilt heute jedenfalls nicht mehr als typisch (MATIAR-VAHAR u. LUNGERSHAUSEN 1967).- Außer dem Befall der Extremitätenmuskulatur können Symptome durch Affektion anderer Nerven, Stimmbandlähmungen mit Heiserkeit, Zwerchfellparesen, Schluckstörungen oder sogar eine aufsteigende Bulbärparalyse mit Ausfall des Atemzentrums eintreten. Wegen einer fehlenden spezifischen Therapie sind Patienten in diesem Zustand stets akut lebensbedroht und meist nur mit den Mitteln der modernen

Intensivtherapie über längere Zeit bis zum eventuellen Eintritt einer Besserung am Leben zu erhalten. Die Mortalität der Porphyriepolyneuritis beträgt bereits beim Auftreten der ersten Attacke ca. 30 % (STICH 1959). Weitere Krisen verschlechtern die Prognose erheblich (GOLDBERG 1959).- Klinische Manifestationen oder sogar lebensbedrohliche Zustände als Folge einer gewerblichen oder außergewerblichen PbV sind in Deutschland - dank entsprechender Gesetzgebung und Prävention - ausgesprochene Raritäten (MARTIN u. BERGER 1973). Ein recht bedeutendes Problem stellt dagegen noch die PbV bei Kindern dar, die alte, nicht sanierte Häuser in sozial schwächeren Vierteln amerikanischer Großstädte bewohnen, in denen Bleifarben Verwendung fanden. Viele Kinder sollen sich ablösende Teilchen des Verputzes und der Farbschicht in den Mund nehmen und verschlucken. Bei dieser Form der Bleiaufnahme stellen sich häufig stark erhöhte Blutbleispiegel ein. Es scheint bei Kindern außerdem eine - möglicherweise wegen der noch nicht voll ausgereiften Bluthirnschranke - besonders große Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber Blei zu bestehen. Daher erscheint die kindliche Bleivergiftung meist nicht unter dem geschilderten typischen Bild, sondern als Bleienzephalopathie (Encephalopathia saturnina). Sie verläuft akut unter Entwicklung eines schweren Hirnödems, das mit Hirndruckerscheinungen zum Tode führen kann (BARLTROP 1971). Dieselben Komplikationen kommen auch bei Erwachsenen nach regelmäßigem Genuß von mit Blei kontaminiertem, selbstdestilliertem Whisky - sogenannten "Moonshine-Whisky" - vor. Die Letalität solcher Zustände wird mit bis zu 30 % angegeben (WHITFIELD u. Mitarb. 1972). Auf die noch ungeklärte Pathogenese des Hirnödems bei der PbV wird im Rahmen der biochemischen Betrachtung eingegangen (Kap. 5.8.). Bemerkenswert erscheint an dieser Stelle jedoch, daß die Entwicklung eines Hirnödems bei der akuten intermittierenden Porphyrrie weniger häufig beobachtet wurde.- Weitere seltene Symptome der PbV und der AIP sind flüchtige Amaurosen, die auf Gefäßspasmen retinaler Gefäße zurückgeführt werden. Fälle von anhaltender Blindheit sind für beide Krankheiten beschrieben worden. Auch Konvulsionen - meist in Form generalisierter Krampfanfälle - können das klinische Bild mit bestimmen. An psychischen Befunden ist vor allem das Auftreten einer Funktionspsychose, ein Durchgangssyndrom unterschiedlicher Ausprägung bis zur Bewußtseinstörung oder Bewußtlosigkeit, als häufige Erscheinungen zu beachten. Leichtere Fälle von akuter intermittierender Porphyrrie werden oft als Hysterie verkannt (WALDENSTRÖM 1939),

da die Personen besonders reizbar erscheinen. Nicht selten leiden die Kranken auch unter akustischen und vor allem optischen Halluzinationen (PETERS u. Mitarb. 1958, MATIAR-VAHAR u. LUNGERSHAUSEN 1967). Gewisse Ähnlichkeiten mit endogenen Psychosen, vergleichbar den Modellpsychosen durch Mescaline, Psilocybin oder LSD (KEELER 1962) können bestehen. Diese veranlaßten PETERS u. Mitarb. 1958 zur Einführung des Begriffs "Porphyrie-Schizophrenie". Meist wird sich das Auftreten produktiver Symptome aber befriedigend im Rahmen einer körperlich begründbaren Psychose deuten lassen. Dasselbe gilt für depressive und "psychotische" Zustände. Eine ähnliche psychiatrische Symptomatik kann bisweilen auch eine Bleivergiftung hervorrufen, insbesondere wenn sie durch Organobleiverbindungen verursacht wurde.- In der Tabelle 1 sind die wichtigsten gemeinsamen Symptome der PbV und der AIP zusammengefaßt:

<u>Abdominelle Beschwerden</u>	Schlaflosigkeit
Erbrechen und Übelkeit	Depression
<u>Obstipation</u>	Reizbarkeit
<u>Umschriebene Paresen</u>	Verwirrtheit
Blässe	Halluzinationen
Hypertonie	Krampfanfälle
Kopfschmerzen	Schluckstörungen
Apathie	Atemlähmung

Tab. 1: Gemeinsame Symptome der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrie (Leitsymptome unterstrichen).

Es wird ersichtlich, daß prinzipiell jedes Symptom der AIP auch durch eine PbV hervorgerufen werden kann. Unterschiede werden dagegen in der Quantität der Erscheinungen, ihrem Verteilungsmuster und der Häufigkeit ihres Auftretens offensichtlich. Dies läßt sich am besten anhand der unterschiedlichen Lähmungstypen erläutern: Während die Porphyriepolyneuritis häufig an der unteren Extremität an den großen Beckenmuskeln beginnt und von da nach distal

fortschreitet, manifestiert sich die Bleipolyneuritis zunächst fast immer einseitig als typische Radialislähmung unter Aussparung des M. brachioradialis. Dieser Lähmungstyp entspricht ungefähr der Verlaufsform einer an der oberen Extremität beginnenden Porphyriepolyneuritis. Eine stärkere Beteiligung der Muskulatur der unteren Extremität wird - abgesehen von einer Peronaeusschwäche - bei der Bleivergiftung nur im Kindesalter häufiger gesehen.

Zusammenfassend ist festzustellen:

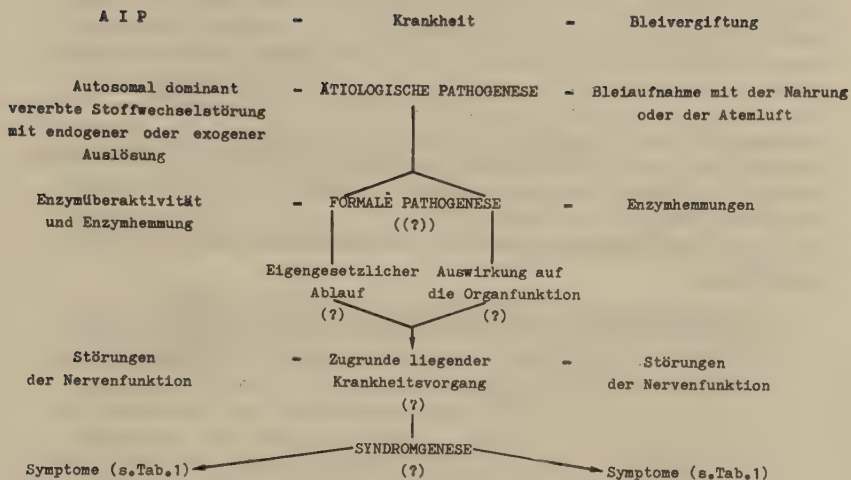
Als gemeinsame Hauptkriterien der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrie können Symptome von seiten des Magen-Darm-Traktes und eine Affektion des motorischen Systems unter weitgehender Aussparung der Sensibilität angesehen werden. Nicht parallel verläuft die Ausbreitung der Lähmungserscheinungen bei beiden Krankheiten. Auch der tödliche Ausgang kann auf unterschiedliche Mechanismen zurückzuführen sein: Bei der AIP ist die zentrale und periphere Atemlähmung Hauptursache, während bei der PbV auch die Entwicklung eines Hirnödems im Vordergrund stehen kann. Weitgehend gemeinsam sind den Krankheitsbildern psychiatrische Symptome, die sich zum größten Teil als eine körperliche begründbare Psychose im Sinne des WIECKschen Durchgangssyndroms deuten lassen. Darüberhinaus kann eine erhebliche produktive Symptomatik bei der AIP auch unter dem Bild einer endogenen Psychose erscheinen. Eine solche ist bisher nur für die Organobleivergiftung bekannt.- Die Symptome der PbV und der AIP gehen also nur in den Anfangsstadien weitgehend parallel, während sie sich im späteren Verlauf in der Regel unterscheiden. Auch für dieses teilweise unterschiedliche Verhalten gilt die bereits einleitend gemachte Aussage, daß Gegensätze nicht als Ausschluß einer gemeinsamen Pathogenese betrachtet werden

dürfen, da sie durch weitere unabhängige Mechanismen oder durch krankheitsspezifische eigengesetzliche Abläufe (WIECK 1961) bedingt sein können. Dies soll anhand einer syndromgenetischen Zuordnung näher erläutert werden.

2.2. Die Syndromgenese der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrie

Um Mißverständnisse zu vermeiden, sollen am Beispiel der beiden hier betrachteten Krankheitsbilder die grundlegenden Begriffe erläutert werden, die zum Verständnis dieser Betrachtung notwendig sind. Da noch viele Stufen der Genese der PbV und der AIP unbekannt sind, wird das syndromgenetische Konzept von WIECK 1961 benutzt, da dieses sich gegenüber noch ungelösten Fragen neutral verhält und allein eine klare Gliederung der Krankheitsgrundlagen ermöglicht. Grundpfeiler dieses Konzeptes sind die ätiologische und formale Pathogenese. Erstere beschreibt die Entstehungsbedingungen, letztere die Auswirkungen auf die Funktionen und Leistungen der Organe und deren eigengesetzliche Abläufe zu einem zugrundeliegenden Krankheitsvorgang. Der Schritt vom zugrundeliegenden Krankheitsvorgang zum eigentlichen klinischen Erscheinungsbild wird als Syndromgenese bezeichnet. Vereinfacht dargestellt erhalten wir folgendes Konzept (Schema 1), das die speziellen Verhältnisse bei der PbV und der AIP berücksichtigt. Völlig oder teilweise unklare Verhältnisse sind durch Fragezeichen hervorgehoben.

Nach diesem System kann also die Kernfrage folgendermaßen gestellt werden, ob formale Pathogenese oder nur ein Teil der Syndromgenese der akuten intermittierenden Porphyrie mit denen der Bleivergiftung parallel gehen. Im ersten Falle bestünden echte pathogenetische Zusammenhänge zwischen beiden Krankheitsbildern. Für den letzteren Fall müßte man annehmen, daß übereinstimmende klinische, pathologisch-anatomische und biochemische Befunde "rein zufällig" auftreten und keine pathogenetischen Gemeinsamkeiten aufweisen.



Zeichenerklärung: (?) = völlig unbekannt ((?)) = nur teilweise bekannt

Schema 1 : Das syndromgenetische Konzept der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrrie.

3.1. Die Porphyrinsynthese

Da zahlreiche umfassende Darstellungen der Biosynthese der Porphyrine vorliegen (GOLDBERG u. RIMINGTON 1962, LEVERE u. KAPPAS 1968, BONSIGNORE 1970 u.a.), kann hier auf eine ausführliche Behandlung verzichtet werden. An dieser Stelle sollen lediglich die Bedeutung und das Prinzip des Porphyrinstoffwechsels, seine Stellung im Zwischenstoffwechsel und die Probleme der Kompartimentierung und Regulation eingehender besprochen werden, sofern sie nach gegenwärtiger Kenntnis für die Pathogenese der Porphyrien wichtig sein könnten.

Die Porphyrinsynthese setzt eine vollständige Zellorganisation voraus. Sie vollzieht sich teilweise im Cytoplasma und teilweise in den Mitochondrien. Sie beginnt innerhalb der Mitochondrien ausgehend von einer Stufe des Citratzyklus, dem "aktivierten Succinat" (Succinyl-Coenzym A = Succinyl-CoA). Somit ist der Porphyrinstoffwechsel unmittelbar mit der "Drehscheibe" des Intermediärstoffwechsels verknüpft. Es bestehen dadurch enge Beziehungen zum Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Aminosäure-, Lipid- und Nucleinsäurestoffwechsel.

Die Porphyrinsynthese sei im Folgenden kurz umrissen (vgl. Schema 2):

a.) Die Bildung der 5-Aminolävulinsäure (5-ALA)

Succinyl-CoA tritt mit der Aminosäure Glycin intramitochondrial zur 2-Amino-3-Oxo-Adipinsäure zusammen, die spontan zu dem Aminoketon 5-ALA decarboxyliert. Als Katalysator dieser Reaktion fungiert die 5-ALA-Synthetase (5-ALA-S), die als Cofaktoren Pyridoxalphosphat (Vitamin B₆) und gewisse Spurenelemente, z.B. Zink und zweiwertiges Eisen benötigt. An anderen, noch nicht genau bekannten Stellen der Porphyrinsynthese ist außerdem die Anwesenheit von Cobalamin (Vitamin B₁₂), Tetrahydrofolsäure und Kupfer notwendig.

b.) Die Bildung des Porphobilinogen (PBG)

Die 5-ALA kann die Mitochondrienmembran passieren und in den cytoplasmatischen Raum gelangen. Durch Katalyse der 5-ALA-Dehydratase (5-ALA-D) treten je zwei Moleküle 5-ALA unter Austritt von zwei Molekülen Wasser zu dem Pyrrolkörper PBG zusammen.

c.) Die Bildung des Uroporphyrinogen III (Upge III)

Ebenfalls im Cytoplasma wird die Verbindung von vier Molekülen PBG zu einem Porphyrinkörper unter Elimination von vier Molekülen Ammoniak katalysiert. Vermittelndes Enzym ist die PBG-Desaminase (PBG-D). Zur Isomerisierung des entstehenden Upgen I zum physiologischen Isomeren Upgen III ist die Beteiligung einer Isomerase oder Cosynthetase (Upgen-Co) notwendig. Der genaue Mechanismus des Zusammenspiels von Desaminase und Cosynthetase ist noch nicht bekannt.

d.) Die Bildung des Coproporphyrinogen III (Cpge III)

Die Decarboxylierung des Upge III zum Cpge III erfolgt durch die Katalyse der Upge-Decarboxylase (Upge-D). An dieser Decarboxylasereaktion ist wahrscheinlich auch das Vitamin B₆ beteiligt.

e.) Die Bildung des Protoporphyrin IX (Proto IX)

Zur weiteren Synthese muß das Cpge III in den mitochondrialen Raum übertreten. Es wird dort in Gegenwart der Cpge-Oxidase (Cpge-O) zum Protoporphyrinogen oxidativ decarboxyliert und weiter zum Proto IX oxidiert.

f.) Die Bildung des Häm

Ebenfalls im Mitochondrium kann der Einbau von Eisen in das Protoporphyrin IX mittels der Ferrochelatase stattfinden. Das Enzym enthält Sulfhydryl-Gruppen und scheint die Gegenwart von Glutathion (GSH) zu erfordern.

g.) Die Bildung von Hämoglobin und anderen Hämoproteiden

Wird das Häm weiter zu Hämoglobin verarbeitet, so treten vier Moleküle Häm mit vier Globinresten zu einem Hämoglobinmolekül zusammen. Durch Koppelung von Häm an spezifische Eiweißkomponenten entstehen Hämoproteide mit anderer Funktion.

Außer diesem Hauptweg der Porphyrinsynthese gibt es auch unter normalen Stoffwechselbedingungen Nebenwege, die von den Zwischenstufen der Synthese ausgehen. Sie stellen entweder eine Verknüpfung mit dem Intermediärstoffwechsel dar oder führen zu nicht funktionellen, sog. freien Porphyrinen. Diese werden stets in kleinen Mengen im Urin und - wahrscheinlich über die Gallenwege - auch im Stuhl ausgeschieden.

a.) Nebenwege des Stoffwechsels der 5-ALA

Auch für die 5-ALA wurde eine alternative Stoffwechselmöglichkeit gefunden. SHEMIN u. RUSSEL 1953 konnten zeigen, daß das fünfte C-Atom der 5-ALA in den Ureidogruppen der Purine, als drittes C-Atom im Serin und als Methylgruppe im Methionin eingebaut werden kann. Aus diesem Befund schloß er, daß die 5-ALA in einem Zyklus (Succinat-Glycin-Zyklus = SHEMIN-Zyklus) nach Transaminierung zum 2-Ketoglutarsemialdehyd (4,5-Dioxovaleriansäure) zum 2-Ketoglutarat oxidiert werden kann. Dies kann unter Benutzung eines Teilschrittes des Citratzyklus oxidativ zum Succinat decarboxyliert werden.

Von dort kann der Kreis unter Verbrauch von einem Molekül Glycin von neuem beginnen. Der SHEMIN-Zyklus stellt somit einen Abbauweg des Glycins dar. Außer für den Stoffwechsel der Retikulozyten scheint er von untergeordneter Bedeutung zu sein, insbesondere da das Gleichgewicht zwischen der 5-ALA und der 4,5-Dioxovaleriansäure bei weitem auf seiten der 5-ALA liegt (GIBSON u. Mitarb. 1961).- Eine "falsche" Verknüpfung von zwei Molekülen 5-ALA kann ferner über ein Ketimin zur Bildung eines Dihydropyrazinderivates führen. Ob dieser Vorgang im Organismus in großem Maße oder überhaupt stattfindet, ist unbekannt und nach den Untersuchungen von GRANICK u. MAUZERALL 1958 unwahrscheinlich (s. Kap. 6.1.).

b.) Ein Nebenweg des PBG-Stoffwechsels

In eine "Sackgasse" der Porphyrinsynthese führt die Oxidation des PBG durch eine PBG-Oxidase (PBG-O) zum 5-Oxo-PBG (FRYDMAN u. FRYDMAN 1973).

c.) Fehlende Isomerisierung der Porphyrinogene

Wesentlich bedeutender sind die normalen Variationen der Porphyrinsynthese selbst. Die Isomerisierung zu den physiologischen Porphyrinogenen der Isomerenreihe III ist niemals ganz vollständig. Das Verhältnis der Ausscheidung von Typ I - zu Typ III - Isomeren beträgt etwa 1 : 4000. Die unphysiologischen I-Isomeren können höchstens bis zum Cpgen I überführt werden. Eine Bildung von Protoporphyrin und Eiseneinbau in diese Porphyrine erfolgt nicht.

d.) Oxidation der Porphyrinogene zu Porphyrinen

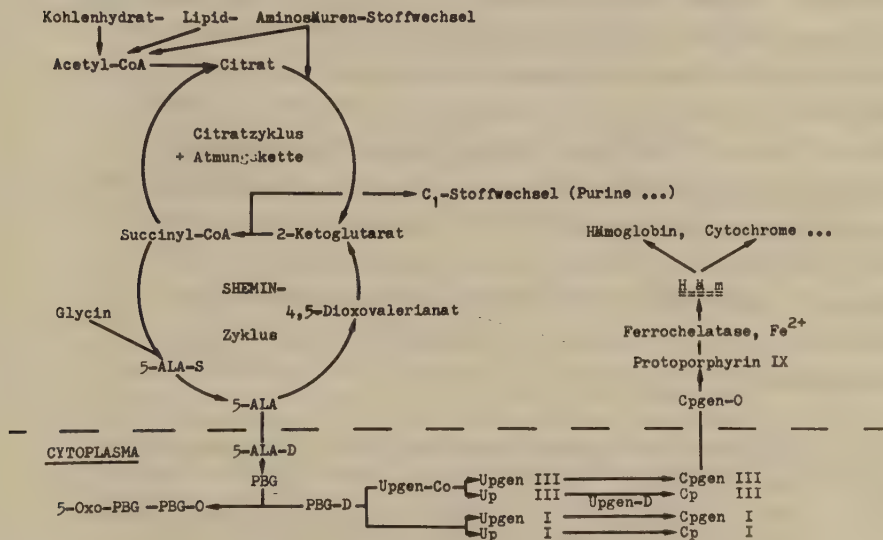
In eine weitere "Sackgasse" führt die Oxidation der Porphyrinogene zu den jeweiligen Porphyrinen, Uroporphyrin III (Up III) und Coproporphyrin (Cp III). Auch diese können vom Körper nicht als Vorstufen des Protoporphyrins verwertet werden.

e.) Ein alternativer Weg der Porphyrinsynthese

Neuerdings wird auch ein von dem normalen Syntheseweg getrennter Aufbau von Porphyrinen aus 5-ALA diskutiert (DOWDLE u. Mitarb. 1971). Über die Bedeutung und den möglichen Mechanismus eines solchen Syntheseweges bestehen allerdings noch keine Vorstellungen.

Über die normale Porphyrinsynthese einschließlich der wichtigsten Nebenwege und Verknüpfungen mit dem Intermediärstoffwechsel gibt das Schema 2 Auskunft:

MITOCHONDRIUM



Schema 2: Der Porphyrinstoffwechsel, seine Nebenwege und Kompartimentierung.

3.2. Die Regulation der Porphyrinsynthese

Besonders wichtig für das Verständnis der Pathogenese der hereditären und der symptomatischen Porphyrrien ist das Wissen um die Regulationsmechanismen der Porphyrinsynthese. Da - wie schon der Name "Porphyrien" andeutet - bei diesen Krankheitsbildern offenbar eine Überproduktion bzw. eine verminderte Verwertung bestimmter Porphyrine oder Porphyrinvorstufen vorliegt, kann man ihnen eine Störung der normalen Stoffwechselregulation unterstellen.

Nach heutigen Vorstellungen ist zu vermuten, daß vor allem genetische determinierte, jedoch von gewissen äußeren und inneren Faktoren abhängige Enzymdefekte, und gewisse Mangelzustände an Cofaktoren der Porphyrinsynthese Ursache dieser Fehlregulationen sind (MEYER u. Mitarb. 1972, DE MATTEIS 1967, ELDER u. Mitarb. 1972). Zahlreiche, bereits unter Normalbedingungen ablaufende Regulationsmechanismen und Beeinflussungsmöglichkeiten der Porphyrinsynthese werden dabei als mögliche Ursachen für die Entstehung von Porphyrien diskutiert. Hier soll zunächst nur ein kurzer Überblick über die wichtigsten allgemeinen Prinzipien der Regulation der Porphyrinsynthese gegeben werden. Auf spezielle Mechanismen, die vor allem als Ursache von Störungen der Porphyrinsynthese in Betracht kommen, wird bei der Besprechung der Porphyrien und der einzelnen pathogenetischen Modelle näher einzugehen sein.

Nach DE MATTEIS 1967 müssen insbesondere folgende Möglichkeiten der Regulation erwogen werden:

- I. Eine direkte und eine genetische Kontrolle der Schlüsselenzyme der Porphyrinsynthese durch Inhibition oder Repression und Aktivierung oder Induktion.
- II. Eine Regulation durch das Substratanangebot und alternative Stoffwechselwege.
- III. Eine Regulation durch Veränderungen der Permeabilität der kompartimentierenden Membranen der Zelle für Zwischenprodukte der Synthese.
- IV. Eine Beeinflussung der Porphyrinsynthese durch Änderung des zellulären Redoxstatus und Energieniveaus und andere Stoffwechselwege.

ad I: Nach den Untersuchungen von GRANICK 1962 kann man die 5-ALA-S, das erste Enzym des Porphyrinsyntheseweges,

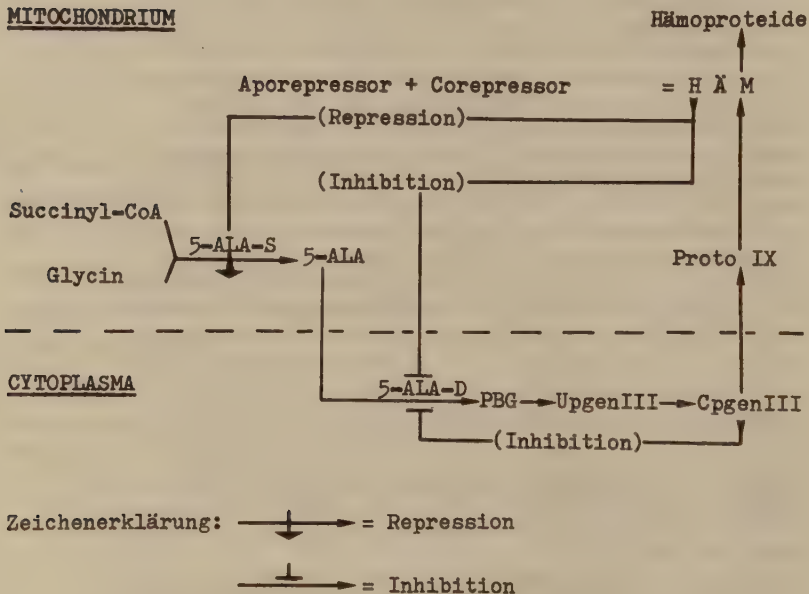
als Schlüsselenzym und daher geschwindigkeitsbestimmend für den ganzen Syntheseweg ansehen. Häufig werden solche Schlüsselenzyme kurzzeitig im Sinne einer "feedback"-Hemmung durch das Endprodukt des von ihnen kontrollierten Syntheseweges in ihrer Aktivität gehemmt (Inhibition) oder das Endprodukt greift als sogenannter Corepressor am genetischen Apparat an und vermindert im Sinne einer Langzeitanpassung durch eingeschränkte Synthese die absolute Menge des Schlüsselenzyms (Repression). Während die Inhibition der 5-ALA-S durch Häm bei Mikroorganismen gesichert ist (BURNHAM u. LASCELLES 1963), konnte für das tierische und menschliche Enzym nur der Mechanismus der Repression durch Häm wahrscheinlich gemacht werden (BONKOWSKY u. Mitarb. 1971). Auch aus theoretischen Erwägungen erscheint dieser Mechanismus durchaus möglich, da sowohl die Synthese der 5-ALA als auch die letzte Stufe der Porphyrinbildung in demselben Kompartiment, dem Mitochondrium, stattfinden. Die der Inhibition und Repression entsprechenden Vorgänge im Sinne der Aktivierung bzw. Vermehrung (Induktion) des Enzyms durch das umzusetzende Substrat sind bezüglich der Porphyrinsynthese noch nicht bewiesen. LABBE 1967 nimmt jedoch aufgrund des Zeitverlaufes der Porphyrinsynthese bei experimenteller Porphyrie eine Induktion der 5-ALA-S durch Succinyl-CoA an. Ähnlich könnten auch die Befunde von RICHARDS u. SCOTT 1961 bezüglich des Glycins, des zweiten Substrates der 5-ALA-S, interpretiert werden.

Weitere Rückkoppelungsmechanismen als Regulatoren der Porphyrinsynthese kommen nach HEILMEYER u. Mitarb. 1964 und CALISSANO u. Mitarb. 1966 in Betracht.

Danach könnten das Häm selbst und auch Coproporphyrin die 5-ALA-D kompetitiv hemmen. Ob diese Mechanismen bedeutsam sind, erscheint jedenfalls bezüglich des Häms zweifelhaft, da die Hämsynthese intramitochondrial, die Bildung von PBG mittels der 5-ALA-D aber im Cytoplasma erfolgt.

Alle bisher besprochenen Mechanismen betreffen die Selbstregulation der Hämsynthese. Sie erscheinen unmittelbar als sinnvoll, da sie die Hämsynthese durch das Substratangebot vor allem aber auch durch die Menge an gebildetem oder verbrauchtem Produkt limitieren.

So kommt es unter Normalbedingungen zu keiner überschießenden Bildung von Porphyrinen oder ihrer Vorstufen. Die Hämsynthese wird dem Bedarf des Körpers angepaßt.- Die wichtigsten Mechanismen der Selbstregulation der Porphyrinsynthese sind in Schema 3 zusammengefaßt:



Schema 3: Die Selbstregulation der Porphyrinsynthese durch negative Rückkoppelung (feedback-Repression und feedback-Inhibition) in Anlehnung an MEYER u. Mitarb. 1972.
 (Erläuterung im Text).

Unter Normalbedingungen wahrscheinlich nicht bedeutend und in ihrem genauen Mechanismus unbekannt ist die porphyrinogene Wirkung einiger exogener und endogener Stoffe, vor allem gewisser Medikamente und Hormone, die durch Induktion der 5-ALA-S erklärt wird (LEVERE u. KAPPAS 1968).

Insbesondere bestimmte Abbauprodukte von Vorläufern der Steroidhormone, des Progesterons, des Testosterons und auch Stoffwechselprodukte des Aldosterons mit A:B cis-Konfiguration konnten als potente Induktoren identifiziert werden (KAPPAS u. Mitarb. 1972, BASILIERE u. NEWCOMER 1971, RAUSCH-STROOMANN u. Mitarb. 1970). Darauf werden auch das gehäufte Auftreten von akuten hepatischen Porphyrinen bei Frauen und eine oft deutliche Zyklusabhängigkeit zurückgeführt.- Die Arbeitsgruppe von TSCHUDY 1964 konnte eine Repression der 5-ALA-S durch Glukose beweisen, Hunger und kohlenhydratarme Ernährung sollen die Enzymmenge dagegen steigern (DOSS u. Mitarb. 1971). Bekannt ist auch die induzierende Wirkung von Äthanol auf die 5-ALA-S und eine inhibierende auf die 5-ALA-D. Alle diese Vorgänge scheinen nur unter pathologischen Bedingungen größere Bedeutung zu haben. Als normale Regulatoren der Porphyrinsynthese kommen sie weniger in Betracht.

ad II: Inwieweit das Substratangebot schon unter normalen Bedingungen einen regulativen Effekt auf die Porphyrinsynthese ausübt, ist durchaus noch unklar. Die mögliche Induktion der 5-ALA-S durch Succinyl-CoA und Glycin wurde bereits unter I. erwähnt. Theoretisch ist jedoch auch die Möglichkeit gegeben, daß ein Anfluten großer Mengen eines Substrates - auch ohne Aktivierung des betreffenden Enzyms - einen erhöhten Umsatz bewirkt. Für andere Stoffwechselwege scheint dies jedenfalls zuzutreffen. Dieser Vorgang könnte insbesondere nach Ansicht von LUDWIG 1965 eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Porphyrin spielen. Er soll im Rahmen des biochemischen Hauptteiles näher erläutert werden (Kap. 5.4.3.). Dasselbe gilt auch für die Möglichkeit der "Öffnung" oder "Schließung" alternativer Stoffwechselwege für die Substrate der Porphyrinsynthese. Ob dieser Art der Regulationsmöglichkeit für den Porphyrinstoffwechsel oder in anderen Teilen des Intermediärstoffwechsels als aktiver Mechanismus normalerweise irgendeine Bedeutung zukommt, scheint allerdings sehr fraglich. Dagegen ist ein vermehrtes passives Beschreiten eines Stoffwechselnebenweges nach Hemmung des Schlüsselenzyms des Hauptweges durchaus wahrscheinlich. Die wäre als eine Folgereaktion eines Regulations-

mechanismus im Sinne von I zu deuten.

ad III: Die insbesondere von SANO u. GRANICK 1961 geäußerte Vermutung, daß auch die Kompartimentierung der Porphyrinsynthese durch Änderung der Permeabilität der trennenden Membranen eine regulative Funktion ausüben könnte, ist völlig spekulativ und durch keinerlei Untersuchungen oder Analogieschlüsse fundiert. Die Annahme bezieht sich vor allem auf erworbene, symptomatische hepatische Porphyrien, bei denen eine Leberschädigung meist nachweisbar ist. Es wird eine Störung der Zellstruktur und Kompartimentierung vermutet, die einen sekundär gestörten Porphyrinstoffwechsel zur Folge haben soll. Allein theoretische Erwägungen über einen solchen Vorgang stoßen jedoch auf mechanistische Vorstellungsschwierigkeiten. Eine Aussage zu diesen Vorstellungen ist daher nicht möglich.

ad IV: Eine Beeinflussung der Porphyrinsynthese durch den Redoxstatus und das zelluläre Energieniveau wurde in den letzten Jahren von einigen Autoren diskutiert (COWGER u. Mitarb. 1963, LABBE 1967). So liegen insbesondere zahlreiche Untersuchungen über die Beeinflussung der Porphyrinsynthese durch anaerobe oder aerobe Bedingungen vor. Dabei handelt es sich zum größten Teil um Befunde, die mit Hilfe von in vitro-Experimenten an kernhaltigen Erythrozyten oder Bakterienkulturen erhoben wurden. In Küken-Erythrozyten soll dabei eine Hemmung der Porphyrinsynthese durch Sauerstoff auf der Stufe der Umwandlung von PBG zum Urogen III eintreten (FALK u. PORRA 1964). GIBSON u. Mitarb. 1955 fanden dagegen eine Hemmung dieser Reaktion unter anaeroben Bedingungen. Ob unter Höhenbedingungen über diesen Mechanismus eine kompensatorische Polyglobulie induziert wird, ist noch unbekannt.- Weitgehend spekulativ sind die diskutierten Auswirkungen von Veränderungen des zellulären Redoxstatus und Energieniveaus auf die Quantität der Porphyrinsynthese. Wegen der engen Verknüpfung der Porphyrine, insbesondere der Cytochrome mit den oxidativen Funktionen und Atmungskettenphosphorylierung wurde eine solche Regulation von seiten des Hämsyntheseweges postuliert.

So wurde diesen beiden Faktoren auch im Zusammenhang mit der Pathogenese der AIP grundlegende Bedeutung beigemessen (LABBE 1967). Auf diese Fragen wird in den Kap. 5.4.4. und 5.5.1. näher eingegangen.

Wie diese kurze Übersicht über die wichtigsten Regulationsmechanismen der Porphyrinsynthese zeigen sollte, bestehen enge Zusammenhänge zwischen normalen und pathologischen Verhältnissen. Die gesteigerte Porphyrinsynthese bei den Porphyrien ist möglicherweise nur Ausdruck einer normalen kompensatorischen Regulation unter pathologischen Bedingungen (HEILMEYER u. CLOTTEN 1969).

3.3. Die Störungen der Porphyrinsynthese, Übersicht und Einteilung der Porphyrien

Gemeinsame Merkmale aller Porphyrien ist eine gesteigerte Synthese und/oder Ausscheidung von freien physiologischen oder unphysiologischen Porphyrinen oder Porphyrinvorstufen. Die vermehrt gebildeten Stoffe sind meist im Blut, Urin und Stuhl nachweisbar. Nach dem Ort der Porphyrinbildung werden erythropoetische und hepatische Porphyrien unterschieden. Bei den erythropoetischen Porphyrien sind es die Reifungsstufen der roten Blutkörperchen im Knochenmark, in denen Porphyrine angereichert werden, bei den hepatischen ist die Leber der Ort der vermehrten Synthese. Nach neueren Erkenntnissen erscheint eine solche Einteilung nicht mehr ganz exakt. Der Enzymdefekt, der der AIP - dem Prototyp einer hepatischen Porphyrie - zugrunde liegt, läßt sich nämlich auch in den Erythrozyten nachweisen (STRAND u. Mitarb. 1972). Die erythrohepatische Protoporphyririe soll eine Störung sein, die Leber und Erythrozyten zugleich betrifft. Blei scheint, wenn auch nicht spezifisch, insbesondere die Porphyrinsynthese des erythropoetischen Systems zu stören (GOLDBERG u. RIMINGTON 1962). Noch weitgehend unklar ist, ob es sich bei den Porphyrien um echte Überproduktionsstörungen handelt oder nur um eine relative Vermehrung zur Überwindung primärer enzymatischer Stoffwechselblocks. Letztere Möglichkeit wäre als Versuch des Körpers aufzufassen, seinen Bedarf an Porphyrinen auch unter ungünstigen Bedingungen, etwa infolge eines Enzymdefektes, konstant zu decken und dies durch Überproduktion von Porphyrinvorstufen zu erreichen (HEILMEYER u. CLOTTEN 1969).

Es scheint wenigstens das Prinzip vieler anderer Stoffwechselkrankheiten zu sein, daß sich das umzusetzende Substrat vor dem Stoffwechselblock anstaut, bis eventuell ein neues Gleichgewicht eingestellt wird. Andererseits fehlt es auch nicht an Vermutungen, daß es sich bei wenigstens einem Teil der Porphyrien um echte Überproduktionskrankheiten handelt (TSCHUDY u. Mitarb. 1965). Für fast alle Porphyrien hepatischer oder erythropoetischer Genese konnte bis heute eine Erhöhung der 5-ALA-S-Aktivität im Lebergewebe oder im Knochenmark nachgewiesen werden. Das ist jedoch nicht als Beweis einer primären Überproduktionsstörung zu werten. Nach den Prinzipien der Selbstregulation der Porphyrinsynthese (Kap. 3.2.) können diese Enzymerhöhungen auch als sekundär gedeutet werden: Wenn innerhalb der Porphyrinsynthese ein Block auftritt, der zu einer verminderten Synthese von Häm führt, kommt es zu einer schwächeren Repression der 5-ALA-S und damit einer erhöhten Enzymsynthese. Dieser Regulationsmechanismus sollte ablaufen, bis sich die Störung voll kompensiert, d.h. ein neues Gleichgewicht eingestellt hat.- Umso kritischer muß man der Theorie einer primären Überproduktion außerdem gegenüber stehen, als Stoffwechselkrankheiten, die auf einer primären Überproduktion beruhen, fast unbekannt sind. Gegen einen solchen Mechanismus spricht ferner die Überlegung, daß es kaum möglich ist, die Vielzahl der Porphyrien auf die Erhöhung der Aktivität eines einzigen Enzyms, der 5-ALA-S, zurückzuführen. Die unterschiedlichen Ausscheidungsmuster an Porphyrinen sprechen gegen eine solche Annahme.

Eine plausible Erklärung für die unterschiedlichen Porphyrinausscheidungsmuster bei den einzelnen genetisch bedingten hepatischen Porphyrien fanden MEYER u. Mitarb. 1972. Jeder Porphyrieform werden dabei bestimmte Enzymblocks mit sekundärer Überproduktion der angestauten Vorstufen zugeordnet. Für die meisten anderen Porphyrien fehlt eine solche Aufstellung noch. Nur die kongenitale erythropoetische Porphyrie läßt sich mit Sicherheit auf einen Enzymmangel zurückführen. Es liegt ein Uroporphyrinogen I - Cosynthetase-mangel in den Erythrozyten vor, die 5-ALA-S-Aktivität wird vermutlich kompensatorisch gesteigert. Für einige symptomatische, vor allem toxische und experimentelle Porphyrien könnte dagegen eine Überproduktion von Porphyrinen durch Induktion der 5-ALA-S zutreffen. Die Ausscheidung von 5-ALA und anderer Porphyrinvorstufen ist dabei selten erhöht, weil die Folgeenzyme der 5-ALA-S nicht geschwindigkeitsbestimmend sind, d.h. im Überschuß vorliegen. Dadurch kommt es zu einer vorwiegenden Überproduktion von Porphyrinen. Die Rückkoppelungshemmung der 5-ALA-S durch gebildetes Häm wird vermutlich durch das porphyrinogene Agens verhindert.

Möglicherweise treffen also beide Möglichkeiten der Entstehung von Porphyrinen zu, enzymatischer Block mit sekundärer Überproduktion oder primäre Überproduktion von Porphyrinen.- Der äußerst heterogene Charakter der Porphyrien spiegelt sich auch in den unterschiedlichen Erbgängen der genetisch bedingten Formen wieder. Bei den typischen hepatischen Porphyrien handelt es sich um dominante, bei den meisten erythropoetischen dagegen um rezessive Erbleiden. Bei den sogenannten symptomatischen Porphyrien ist keine Vererblichkeit festzustellen, allerdings weist das bisweilen familiär gehäufte Auftreten auf eine genetisch determinierte Disposition hin.

Es gibt zahlreiche Vorschläge für die Einteilung der Porphyrien nach unterschiedlichen Kriterien, nach der Ätiologie, nach der Art der klinischen Manifestationen und nach dem Ort der Synthesestörung. Hier soll etwas von den konventionellen Einteilungen abgewichen und eine Einteilung nach hauptsächlich klinischen Gesichtspunkten, also nach Manifestationsformen vorgenommen werden, die es ermöglicht, biochemische und klinische Befunde zu korrelieren. Die ätiopathogenetischen Hintergründe der verschiedenen Formen sollen zunächst unberücksichtigt bleiben. Nach ~~diesen~~ Gesichtspunkten können drei Gruppen von Porphyrien unterschieden werden:

- I. Porphyrien mit vorwiegender Hautmanifestation im Sinne einer Lichtdermatose (cutane Verlaufsform)
- II. Porphyrien mit Hautmanifestationen und akuten Symptomen im Sinne der AIP (gemischte Verlaufsform)
- III. Porphyrien mit akuter Manifestation im Sinne der AIP (akute Verlaufsform)

Eine Einteilung der wichtigsten Porphyriefformen nach diesen klinischen Gesichtspunkten enthält die Tabelle 2. Darin wird außerdem zwischen vorwiegend hepatischen und vorwiegend erythropoetischen Bildungsstörungen und dominant und rezessiv vererbten oder symptomatischen Porphyrien differenziert.

I. Porphyrien mit cutaner Verlaufsform:

- a) erythropoetische: Porphyria erythropoetica GÜNTHER
 (rezessiv)
 Erythropoetische Coproporphyrurie
 (rezessiv?)
 Erythrohepatische Porphyrie
 (dominant)
- b) hepatische : Porphyria cutanea tarda (symptomatisch)
 Porphyrien bei bestimmten Intoxikationen (symptomatisch)
 Experimentelle Porphyrien (symptomatisch)
 Porphyrien bei Hepatomen (symptomatisch)

II. Porphyrien mit gemischter Verlaufsform:

- nur hepatisch : Porphyria variegata (dominant)
 Hereditäre Coproporphyrurie (dominant)

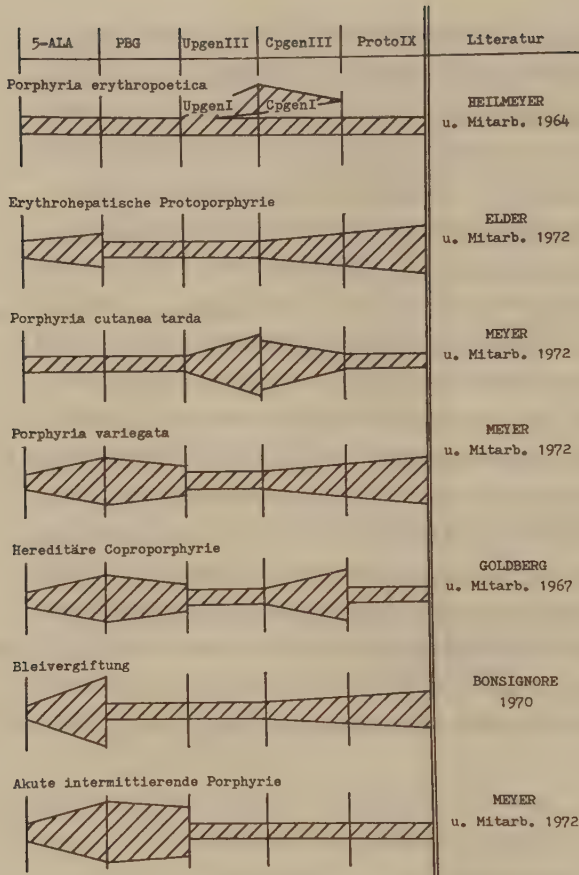
III. Porphyrien mit akuter Verlaufsform:

- a) erythropoetisch: Bleivergiftung (symptomatisch)
- b) hepatisch : Akute intermittierende Porphyrie
 (AIP) (dominant)

Tab. 2: Einteilung der Porphyrien nach vorwiegend klinischen Gesichtspunkten.

Es liegt außerhalb des Rahmens dieser Erörterung, eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Porphyrien, ihrer ätiopathogenetischen Besonderheiten und diagnostischen Kriterien zu geben. Diesbezüglich sei vor allem auf die ausgezeichneten neueren Übersichtsarbeiten von LEVERE u. KAPPAS 1968, DE MATTEIS 1967, ELDERS u. Mitarb. 1972 und auf die älteren Monographien von WATSON 1960 und GOLDBERG 1962 verwiesen. An dieser Stelle erscheint es wesentlicher, aus der Analyse der klinischen und biochemischen Verhältnisse Rückschlüsse auf die Pathogenese der einzelnen Porphyrien zu ziehen.

Anhand der Tabelle 2 ist ersichtlich, daß es unter den erythropoetischen Porphyrien keine Mischformen und, abgesehen von der Bleiporphyrurie, keine akuten Verlaufsformen gibt. Alle genetisch bedingten Porphyrien mit akuter Manifestation sind hepatische Porphyrien mit dem für Stoffwechselkrankheiten so seltenen dominanten Erbgang. Eine übersichtliche Darstellung der biochemischen Verhältnisse bei den wichtigsten Porphyrien gibt das Schema 4. Zugleich ermöglicht es einen Vergleich der zugrundeliegenden Stoffwechselstörungen mit den klinischen Manifestationen der Tabelle 2. Da für die meisten Porphyriefformen die Serumporphyrinogramme noch unbekannt sind, sind die Darstellungen teilweise noch hypothetisch. Es wurde versucht, die jeweiligen Stoffwechselverhältnisse der manifesten Störung darzustellen; sie können gegenüber der latenten differieren. Die eingezeichneten Verbreiterungen geben die Vermehrung der jeweiligen Stoffwechselprodukte an. Diese Porphyrinbanden sollen jedoch nur das Wesen der einzelnen Störungen veranschaulichen und sind nicht als quantitative Darstellung aufzufassen.



Schema 4: Die Störungen der Porphyrinsynthese bei den wichtigsten Porphyrien (in Anlehnung an HEILMEYER u. Mitarb. 1964).

Dem Schema 4 ist zu entnehmen, daß nur die Porphyrien zu einer Hautmanifestation führen, die mit einer erheblichen Produktion von Uro- und Coproporphyrin der Isomerengruppen I oder III einhergehen. Dazu zählen von den im Schema 4 berücksichtigten Porphyrien die Porphyria erythropoetica

GÜNTHER, die Porphyria cutanea tarda, die hereditäre Coproporphyrurie und die Porphyria variegata. Bei den selteneren Porphyriefformen mit gemischter Symptomatik, also einer Kombination von cutanen, neuropsychiatrischen und abdominellen Erscheinungen, sind - wenigstens im akuten Stadium - sowohl die Mengen der Porphyrinvorstufen, als auch die der freien Porphyrine erhöht. Das gilt vor allem für die hereditäre Coproporphyrurie und die Porphyria variegata. Diese Erkrankungen sind jedoch sehr selten, und ihre Pathogenese ist noch weitgehend unbekannt. Auffällig, aber in ihrer Bedeutung nicht leicht verständlich ist die Tatsache, daß nur die Erkrankungen mit einer akuten Symptomatik einhergehen, bei denen die Ausscheidung von Porphyrinvorstufen erhöht ist. Das gilt für die 5-ALA und das PBG bei der AIP und den Porphyrien mit gemischter Manifestationsform, nur für die 5-ALA bei der PbV. Diese Parallele erscheint zusammen mit dem klinischen Bild auch dazu zu berechtigen, die Bleiporphyrurie den akuten Porphyrien zuzuordnen. Besondere Aufmerksamkeit wird sich daher in der pathogenetischen Betrachtung auf die Porphyrinvorstufen zu richten haben. Von diesen käme vor allem die 5-ALA in Betracht, da nur sie bei der AIP und der PbV erhöht ist. Man könnte also meinen, in der 5-ALA das pathogenetische Agens der akuten Porphyrien gefunden zu haben. Daß die Verhältnisse so einfach allerdings nicht liegen, beweist die Tatsache, daß bei der PbV - trotz geringerer neurologischer Symptomatik - häufig eine erheblich höhere 5-ALA-Ausscheidung zu finden ist als bei Patienten im akuten Stadium einer Porphyrie. Auch die häufiger gemachte Beobachtung, daß die Ausscheidung der Porphyrinvorstufen 5-ALA und PBG zum Zeitpunkt der akuten Attacke der AIP nicht besonders stark erhöht ist und nicht mit der Schwere des klinischen Bildes korreliert, spricht zumindest für zusätzliche pathogenetische Mechanismen.

3.4. Die Störungen der Porphyrinsynthese bei der akuten intermittierenden Porphyrie im Vergleich zur Bleivergiftung

Einige Erläuterungen sind an dieser Stelle zur vermutlichen Entstehung der Störungen der Porphyrinsynthese bei beiden Krankheiten zu geben.- Während man vor einigen Jahren die Ursache der vermehrten Bildung von 5-ALA und PBG bei der AIP in einer primären Überproduktion aufgrund einer pathologisch gesteigerten 5-ALA-S-Aktivität sah, neigt man heute eher zu der Annahme einer sekundären Überproduktion aufgrund eines relativen Enzymblocks der PBG-Desaminase (PBG-D) mit kompensatorischer Gegenregulation im Sinne der im Kap. 3.3. diskutierten Art. Dadurch würden 5-ALA und PBG sowohl angestaut als auch sekundär vermehrt gebildet. Ein Enzymdefekt der PBG-D konnte in Leber (HEILMEYER u. CLOTTEN 1969) und Erythrozyten (STRAND u. Mitarb. 1972) nachgewiesen werden. Der alleinige Ort der Überproduktion von Porphyrinvorstufen scheint bei der AIP aber die Leber zu sein (GOLDBERG 1959, WATSON 1960). Ob weitere Porphyrinsynthesestörungen bei der AIP vorliegen, ist unklar. So ist unbekannt, wie die bisweilen erhöhten Blut- und Urinporphyrinwerte zu erklären sind. Vermutlich handelt es sich um Produkte sekundärer Porphyrinsynthese aus 5-ALA und PBG außerhalb der Leber oder um Artefakte nichtenzymatischer Porphyrinbildung.- Bei der PbV liegt der wichtigste enzymatische Block in der Porphyrinsynthese einen Schritt vor dem der AIP. Durch die Untersuchungen von BONSIGNORE u. Mitarb. 1965 ist bekannt, daß die 5-ALA-D der Erythrozyten in vitro und in vivo sehr empfindlich auf Bleionen reagiert und bei Blutbleikonzentrationen von über $100 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ beim Menschen fast vollständig gehemmt wird. Ob sich die stark erhöhten Ausscheidungswerte von 5-ALA allein auf einen enzymatischen Block zurückführen lassen, oder ob - wie vermutlich im Falle der AIP - Gegenregulationsmechanismen ablaufen, wird gegenwärtig noch diskutiert.

Wahrscheinlich trifft letztere Möglichkeit zu, wobei noch weitere Vorgänge beteiligt sein könnten (SCHMIDT u. Mitarb. 1973). Außer der Hemmung der 5-ALA-D sind weitere Angriffspunkte des Bleis in der Porphyrinsynthese bekannt. Sehr empfindlich soll vor allem auch die Hämsynthetase (Ferrochelatase) auf Blei reagieren. Wie die 5-ALA-D ist sie ein Sulfhydrylgruppen-haltiges Enzym. Weitere Enzyme der Porphyrinsynthese, wie Uroporphyrinogen-Decarboxylase und die Coproporphyrin-Decarboxylase werden durch Blei weniger stark gehemmt (STICH 1961).

4. Neuropathologische Aspekte der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrie

In dem Versuch, pathogenetische Beziehungen zwischen der PbV und der AIP zu sichern, kommt der Morphologie eine besondere Rolle zu. Muß man doch erwarten, daß gleichen Symptomen im Falle einer übereinstimmenden Pathogenese auch ein gleichartiges pathologisch-anatomisches Korrelat zugrunde liegt. Umgekehrt darf natürlich nicht von gleichartigen morphologischen Veränderungen auf eine gemeinsame Pathogenese geschlossen werden. Morphologische Befunde besitzen somit Ausschlußcharakter, aber keine Beweiskraft.

Wie bereits bei der Besprechung der klinischen Grundlagen der PbV und der AIP im Kap. 2.1. aufgeführt wurde, lassen sich die Symptome beider Krankheiten im wesentlichen auf Störungen der Funktion des zentralen und peripheren motorischen und vegetativen Nervensystems zurückführen. Makroskopische Organschädigungen fehlen bei beiden Krankheiten weitgehend. Obwohl auch diskrete mikroskopische Veränderungen an anderen Organsystemen beschrieben wurden, zeigt das Nervensystem - entsprechend dem klinischen Bild - die am meisten ausgeprägten Schädigungen. Die folgende Besprechung soll sich auf die morphologischen Grundlagen der Blei- und Porphyriepolyneuritis und -encephalopathie beschränken, da diese auch am besten untersucht sind. Dabei darf nicht die Problematik außer acht gelassen werden, die die pathologisch-anatomische Beurteilung von Nervenveränderungen selbst beinhaltet.

Sowohl der punktuelle Charakter morphologischer Untersuchungen als auch die meist fehlenden Beziehungen zur Verteilung und Entwicklung der Störungen und der Schwere des klinischen Verlaufs, lassen pathogenetische Rückschlüsse kaum zu. Dementsprechend waren auch die Bemühungen außerordentlich zahlreich, die morphologischen Verhältnisse bei beiden Krankheiten zu klären. Fast ebenso umfangreich wie das hierzu vorliegende Schrifttum waren allerdings auch die Auffassungen zur Entstehungsweise der gefundenen Veränderungen. Die Befunde der einzelnen Untersuchungen differieren nämlich so erheblich, daß nahezu alle denkbaren pathogenetischen Möglichkeiten offen bleiben. Eine auch nur annähernd umfassende Darstellung aller beschriebenen neuropathologischen Veränderungen kann hier unmöglich erfolgen. Diesbezüglich sei auf die Übersichts- und Einzelarbeiten von DAGG u. Mitarb. 1965 a+b, RIDLEY 1969, HIERONS 1957, GIBSON u. GOLDBERG 1956 und DENNY-BROWN u. SCIARRA 1945 verwiesen. Aufgrund der noch weitgehend unklaren Verhältnisse sollen hier nur die für diese Betrachtung wesentlichen allgemeinen Punkte herausgearbeitet werden. Insbesondere ist die Grundfrage zu untersuchen, ob die beschriebenen morphologischen Veränderungen eine Erklärung der Pathogenese der PbV und der AIP auf gemeinsamer Basis zulassen.

Vom Nervengewebe sind die peripheren Nerven funktionellen und morphologischen Untersuchungen am besten zugänglich. Trotz fehlender primärer Entzündungszeichen werden die Veränderungen der peripheren Nerven als Polyneuritis bezeichnet; synonym werden daher auch die Begriffe Neuropathie und Polyneuropathie gebraucht. Mit SIMPSON 1965 kann man im wesentlichen zwei pathogenetische Typen von Neuropathien unterscheiden:

1. Neuropathien mit primärer Degeneration des Achsenzyllinders und sekundärer diffuser Demyelinisierung
2. Neuropathien mit primärer segmentaler oder fleckiger Demyelinisierung und sekundärer Axondegeneration

Bei der zweiten Gruppe sind bezeichnenderweise die Nervenleitungsgeschwindigkeiten herabgesetzt. Dagegen ist eine solche Störung bei der ersten Gruppe nicht nachweisbar, da mit Zerstörung des Axons die Nervenleitfähigkeit sofort erlischt, die verbleibenden Axone aber normale Leitungsgeschwindigkeit zeigen. Nur Abnahme der evozierten Potentiale und des Summenaktionspotentials lassen sich bei schweren Axondegenerationen eines Nervs nachweisen (RIDLEY 1969). Nach dieser groben Einteilung kann man die PbV nach

elektrophysiologischen Gesichtspunkten der zweiten Gruppe, den primär demyelinisierenden Krankheiten zuordnen. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die Bleipolyneuropathie bereits im latenten, symptomfreien Stadium durch Bestimmung der Nervenleitungsgeschwindigkeit festgestellt werden kann (CATTON u. Mitarb. 1970, SEPPÄLÄINEN u. HERNBERG 1972). Problematischer ist dagegen die Zuordnung der Porphyriepolyneuritis. Die im allgemeinen normale Leitungsgeschwindigkeit von überlebenden Nervenfasern bei der Porphyriepolyneuritis spricht eher gegen eine primäre Entmarkung und für eine primäre Axondegeneration, also eine Neuropathie der ersten Gruppe (SWEENEY u. Mitarb. 1970). Denkbar wäre, daß die Nervenschädigung bei der AIP so schnell abläuft, daß die Verlängerung der Nervenleitungsgeschwindigkeit klinisch noch nicht erfaßt wurde. Bisher wurden nämlich nicht die typischen polyphasischen Potentiale in der Regenerationszeit einer Porphyriepolyneuritis beobachtet, die im Falle der primären Axondegeneration beim Einsprossen kollateraler gesunder Nervenfasern in die Muskulatur auftreten sollten (RIDLEY 1969).- Sehr viel uneinheitlicher als die elektrophysiologischen Untersuchungen stellen sich die morphologischen Befunde am Nervensystem bei beiden Krankheiten dar. Der Erstbeschreiber von neuropathologischen Veränderungen bei chronisch bleivergifteten Meerschweinchen GOMBAULT fand 1880 an den peripheren Nerven fleckförmige, meist aber typisch segmentäre Entmarkungen von unregelmäßiger Ausdehnung. Eine vollständige Degeneration von Achsenzy lindern wurde niemals beobachtet. Auch fehlten jede neurologischen Auffälligkeiten an den Tieren. Ähnliche Untersuchungen führte FULLERTON 1966 an bleivergifteten Meerschweinchen durch. Als häufigste Erscheinung beschrieb er eine Kombination von segmentaler Demyelinisierung und Axondegeneration, jedoch beobachtete er bei einer kleinen Anzahl von Tieren auch beide Erscheinungen isoliert. Fälle von letaler Bleivergiftung bei Menschen zeigten dagegen an den peripheren Nerven eine reine Axondegeneration ohne segmentale Demyelinisierung (LASLETT u. WARRINGTON 1898, PHILIPPE u. GOTHARD 1903). Dies spricht für eine primäre Schädigung der Ganglienzellen und ihrer zugehörigen Achsenzylinder oder der Achsenzylinder allein. In der neueren Literatur wird die PbV wiederum - zusammen mit der Cyanid- und Kohlenmonoxidvergiftung und gewissen Stoffwechselkrankheiten - als Prototyp einer demyelinisierenden Erkrankung dargestellt (GERSTL 1972).

Als demyelinisierende Encephalopathie interpretierten auch SAUER u. Mitarb. 1970 ihre histologischen Untersuchungen des Zentralnervensystems bleivergifteter Affen. Ein Hirn-ödem - wie es auch für einige letale Fälle von PbV bei Menschen beschrieben wurde (WHITFIELD u. Mitarb. 1972) - war regelmäßig vorhanden. Degenerative und proliferative vaskuläre Veränderungen, Gliose, aber auch Ganglienzellveränderungen und Axondegeneration scheinen weitere häufige histopathologische Substrate der Bleivergiftung zu sein (BRUGSCH 1948, BRANDT 1957, WHITFIELD u. Mitarb. 1972). Ob, wie man früher behauptete (LEHMANN u. Mitarb. 1926), diese Veränderungen indirekte Folge von funktionellen oder strukturellen Gefäßstörungen sind, oder, wie es DE VILLARDE 1935 annahm, Blei direkt selektiv auf alle Bestandteile des nervösen Parenchyms einwirkt, oder noch andere Mechanismen eine Rolle spielen, ist bis heute ungeklärt.

- Noch weniger übereinstimmend als für die PbV stellen sich die morphologischen Befunde am Nervengewebe von Patienten dar, die an einer Porphyriepolyneuritis verstarben. Bereits ERBSLÖH, der 1903 als erster pathologisch-anatomische Untersuchungen an peripheren Nerven einer nach Sulfonalgebrauch verstorbenen Patienten mit allen Zeichen der AIP anstellte, vermerkte die große Diskrepanz, die zwischen gefundenen morphologischen Veränderungen und dem klinischen Bild bestehen kann. Außer einer parenchymatösen Degeneration von Markscheiden und Achsenzyllindern, die an distalen Nervenabschnitten ausgeprägter waren als proximal, und einer reaktiven Entzündung an einigen Nerven, fand er in anderen Versorgungsgebieten keinerlei Strukturveränderungen trotz völligen Funktionsverlustes. Ebenso beobachteten einige Autoren auch vollständige Demyelinisierungen der sensiblen Hinterstränge des Rückenmarks, insbesondere des Fasciculus gracilis, ohne daß entsprechende klinische Ausfallerscheinungen vorgelegen hätten (HIERONS 1957, PERLROTH u. Mitarb. 1966). Viele Forscher konnten überhaupt keine oder nur äußerst diskrete Nervenaffektionen bei Patienten nachweisen, die an AIP verstarben. Noch BERG 1945 und VANOTTI 1954 kamen aufgrund mangelnder morphologischer Befunde zu der Überzeugung, daß die Nervenstörungen bei der AIP eher funktioneller als struktureller Natur wären. Die Befunde von ERBSLÖH 1903 werden in der Literatur sowohl als primäre Demyelinisierung (GIBSON u. GOLDBERG 1956) als auch als primäre Axondegeneration im Sinne einer WALLERSchen Degeneration interpretiert (CAVANAGH u. MELLICK 1965, RIDLEY 1969), während ERBSLÖH 1903 selbst gerade letzteres verneinte. DENNY-BROWN u. SCIARRA 1945 und GIBSON u. GOLDBERG 1956 fanden

vor allem eine segmentale Demyelinisierung an peripheren und autonomen Nerven. Sie vermuteten eine primäre Entmarkung. Weniger ausgeprägt und nach Ansicht der Autoren sekundär aufgetreten waren Schädigungen der Axone und der Ganglienzellen. In der weißen Substanz des Gehirns fanden sich vor allem perivaskuläre Demyelinisierungsherde. Ganz im Gegensatz konnten CAVANAGH u. MELLICK 1965 an peripheren Nerven von vier verstorbenen Patienten keine Zeichen einer primären segmentalen Demyelinisierung feststellen und schlossen daraus, daß die Schädigung eher den Achsenzylinder und nachfolgend die zugehörigen Ganglienzellen betrifft. RIDLEY hob 1969 hervor, daß auch die lange Erholungszeit und die Art der Nervenregeneration in der Remissionsphase der AIP dieser Vorstellung entspricht. Die ebenfalls zu dieser Annahme passenden elektrophysiologischen Befunde wurden bereits oben erwähnt. Auch wurde erwogen, daß beide pathogenetischen Möglichkeiten, sowohl primäre Markscheidenschädigung als auch primäre Axongeneration am selben Patienten gleichzeitig entstehen könnten. KREINDLER u. Mitarb. 1963 versuchten z.B. zwei Läsionstypen zu unterscheiden, die die Veränderungen des peripheren Systems auf metabolische Störungen, die des zentralen Nervensystems dagegen auf vaskuläre Störungen beziehen. Ebenso umstritten wie für die PbV scheint die Rolle zu sein, die vaskuläre Schäden oder Angiospasmen in der Pathogenese der Porphyriepolyneuritis spielen. Angiospasmen der Netzhautgefäße, die zu kurzzeitiger oder anhaltender Erblindung führen können, sind für beide Krankheiten beschrieben worden (WOLTER u. Mitarb. 1972, BRUGSCH 1948), ebenso Spasmen der Haargefäße der Nagelfalze (BERG 1945, OTTO u. HAHN 1939). Gefäßkontrakturen sollen bei der PbV auch zu dem typischen fahlen Hautkolorit beitragen (RUZDIC u. CREPINKO 1958). Das EKG eines Patienten mit AIP zeigte typische ischämische Zeichen (ELIASER u. KONDO 1942). Einige Autoren verwiesen auch auf die Ähnlichkeit der Nervenschädigungen der Porphyriepolyneuritis mit den morphologischen Veränderungen der Polyneuritis bei Panarteriitis nodosa und ischämischen Nervenläsionen. Dies sollte auch den bevorzugten Befall des motorischen gegenüber dem sensorischen System klären, da ersteres auf Sauerstoffmangel viel empfindlicher reagiert. Die Erklärung der Neuropathie auf vaskulärer Basis, wie sie DENNY-BROWN u. SCIARRA 1945 versuchten, wurde von HIERONS 1957 wegen Fehlens der ischämischen Schädigungen an den peripheren Nerven für unwahrscheinlich erachtet. Nur Veränderungen im Gehirn seien bisweilen als vaskulär bedingt zu deuten. Von SWEENEY u. Mitarb. 1970 wurde darauf hingewiesen, daß die Annahme

einer Schädigung des Nervensystems durch vaskuläre Störungen nur mit dem Befund einer primären Markscheidenschädigung, nicht aber einer Axondegeneration vereinbar ist.

Obwohl sich die Nervenveränderungen bei der PbV und der AIP in dieser kurzen Übersicht als äußerst heterogen darstellen, fehlte es nicht an Hinweisen auf die Ähnlichkeit ihrer morphologischen Erscheinungen. Allerdings wurden, wie schon oben angedeutet, Beziehungen auch zu anderen Polyneuritiden gesehen. So erschienen CAVANAGH u. RIDLEY 1967 die morphologischen Veränderungen bei der AIP als ganz ähnlich wie die Nervenläsionen durch Isonicotinsäurehydrazid (INH) bei der Ratte. GIBSON u. GOLDBERG 1956 bezeichneten die von ihnen gefundenen Veränderungen als recht unspezifisch und verglichen sie mit den erwähnten Beobachtungen von GOMBAULT 1880 bei tierexperimenteller PbV. Unter gemeinsamen Aspekten wurden die morphologischen Veränderungen auch von einigen anderen Autoren betrachtet. DAGG u. Mitarb. 1965 betonten in ihrer klinischen, biochemischen AIP und 50 Patienten mit PbV den ähnlichen Typ von segmentaler Demyelinisierung, Axondegeneration und Nervenzelldegeneration im peripheren und zentralen Nervensystem. Im einzelnen diskutiert wurden die morphologischen Befunde für beide Krankheiten von RIDLEY 1969, ohne daß eine Wertung gemeinsamer oder differierender Befunde vorgenommen wurde. Besonders interessante vergleichende Untersuchungen stammen von GORECZKY u. ROTH 1969. Sie fanden im Hypothalamusgebiet bei Kaninchen mit experimenteller PbV Veränderungen, die den Befunden von PERLROTH u. Mitarb. 1966 bei einem Patienten mit AIP ähnlich waren. Die Veränderungen des Nucleus supra-opticus und des Nucleus paraventricularis sind vermutlich die Ursache für eine nicht angemessene Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH), die zu Wasser- und Elektrolytverschiebungen führt. Ob die daraus resultierende hypotone Überhydratierung bei der PbV ein häufiges Ereignis ist und möglicherweise eine Ursache für das nicht seltene Entstehen einer Hypertonie und eines Hirnödems, wurde bisher anscheinend nicht untersucht. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, daß - obwohl die AIP eine der häufigsten Ursachen eines SIADH überhaupt sein soll (VALSAMIS u. Mitarb. 1970) - die Entwicklung eines Hirnödems bei der AIP nur von einem Autor (EISENBURG 1973) als häufige Todesursache angesehen wird. In der Literatur findet sich ein solcher Hinweis sonst nur in der Darstellung des Falles von EICHLER 1932.

Faßt man die oben aufgeführten elektrophysiologischen und morphologischen Befunde für die PbV und die AIP zusammen, so sind Parallelen nicht gerade offensichtlich. Man könnte sogar zu dem Schluß kommen, daß die bisher vorliegenden Ergebnisse eher gegen eine gemeinsame Pathogenese beider Krankheiten sprechen. Andererseits ist ein sicherer Ausschluß auch durch keinen dieser Befunde gegeben. Eine Abklärung der vielen noch offenen Fragen wird wahrscheinlich erst von umfangreichen elektronenmikroskopischen, neurochemischen und neurophysiologischen Untersuchungen zu erwarten sein. Derzeit erscheint es als durchaus möglich, daß die bestehenden funktionellen und morphologischen Differenzen durch die unterschiedlichen eigengesetzlichen Abläufe und die Beteiligung zusätzlicher pathogenetischer Faktoren ihre befriedigende Erklärung finden. Diesbezüglich sei hier nochmals auf die Abhängigkeit der Manifestation einer Bleipolyneuritis vom Lebensalter hingewiesen. Auch die bereits dargestellten äußerst variablen klinischen Erscheinungsformen der AIP könnten auf derartigen Voraussetzungen beruhen.-

Da die zugrunde liegende Störung bei beiden Krankheiten noch völlig unbekannt ist, und die Morphologie kaum einen Hinweis auf die Pathogenese zuläßt, scheint es aufgrund vieler klinischer, biochemischer und einiger morphologischer Parallelen dennoch gerechtfertigt, beide Krankheiten unter gemeinsamen pathogenetischen Gesichtspunkten zu betrachten. In den folgenden Kapiteln sollen daher die zahlreichen bisher vorgeschlagenen pathogenetischen Modelle auf ihre Wahrscheinlichkeit hinsichtlich der Pathogenese der PbV und der AIP geprüft werden. Darauf aufbauend wollen wir einige eigene Aspekte zu diesem Problem beitragen.

5. Die Theorien zur Pathogenese der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrie

Wie schon in der morphologischen Betrachtung anklang, sind die pathogenetischen Modelle, die bisher zur AIP entwickelt wurden, recht zahlreich. Dagegen gibt es bisher noch kein biochemisches Modell, das die Erklärung aller Symptome der PbV ermöglicht. Einige Hypothesen, die zur Pathogenese der AIP aufgestellt wurden, lassen sich aber unmittelbar

auch auf die Stoffwechselverhältnisse bei der PbV beziehen. Es sollen daher die pathogenetischen Modelle zur AIP vornehmlich unter dem Gesichtspunkt der entsprechenden biochemischen Verhältnisse bei der PbV diskutiert werden.

Noch heute können im wesentlichen zwei Richtungen in der Anschauung über die Pathogenese der beiden Krankheitsbilder unterschieden werden. Während ein Teil der Autoren - aufgrund der im Verhältnis zu den geringen morphologischen Veränderungen oft schweren Funktionsausfällen - die Störungen für primär funktionell ansieht, vermuten andere, daß der Funktionsstörung eine primäre Strukturveränderung zugrunde liegt. Es ist somit nicht bekannt, ob die Funktionsstörung Folge einer Strukturveränderung ist oder umgekehrt. Ein wichtiges, wenn auch nicht beweisendes Argument für eine primäre Strukturveränderung bei der AIP führte LABBE 1967 an. Er wies darauf hin, daß unter die als autosomal-dominant determinierten Erb-leiden nur ausnahmsweise Stoffwechselstörungen im engeren Sinne fallen, sondern daß es sich bei diesen Krankheiten in der Regel um Störungen der mikroskopischen oder makroskopischen Struktur mit häufig sekundären Funktionsstörungen handelt. Die Porphyrinstoffwechselstörung und die anderen Krankheitser-scheinungen betrachtete er lediglich als Ausdruck dieser primären Strukturveränderung. Aufgrund der besonderen Affinität von Blei zu Phosphat- und Thiolgruppen von Membranen könnte man auch für die PbV eine primäre Membranwirkung annehmen. Allerdings erscheint diese Art der Anschauung als die eigentliche Problematik wenig befruchtend und in der Erklärung der akuten Manifestationen in vieler Hinsicht als unbefriedigend. So sind bei der AIP und der PbV Funktionsstörungen im wesentlichen nur von Leber, Knochenmark und Nervensystem bekannt. Diese stehen im akuten Zustand, obwohl sie nicht immer gleichzeitig auftreten, doch in recht guter quantitativer und zeitlicher Korrelation zueinander. Für eine primäre funktionelle Störung sprechen nach DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962 das plötzliche Auftreten, die Auslösung durch chemische Substanzen und die oft schnelle Regeneration der Nerven selbst nach kurzzeitigem totalem Funktionsausfall. Auch der von JUTZLER u. Mitarb. 1964 berichtete therapeutische Erfolg durch Verwendung der extrakorporalen Hämodialyse bei einer Patientin mit AIP spricht für eine funktionelle Störung. Unter der Annahme von primär funktionellen, also

stoffwechselabhängig entstehenden Störungen, kann man wiederum funktionelle Störungen, die das Nervensystem direkt betreffen, von solchen unterscheiden, die über das Gefäßsystem wirksam werden. Eine strenge Unterscheidung zwischen strukturellen und funktionellen Störungen kann unter biochemischen und molekularbiologischen Aspekten allerdings als kaum noch vertretbar erscheinen. Struktur und Funktion bedingen fast stets einander. Bedeutungsvoll ist diese Unterscheidung jedoch, da primär strukturelle Veränderungen, etwa von Zellmembranen, unseren Untersuchungsmöglichkeiten noch weitgehend unzugänglich sind. Man kann auf sie fast nur indirekt aus resultierenden Funktionsänderungen schließen. Die folgende Darstellung muß sich also auf die funktionellen und die dadurch bedingten sekundären strukturellen Aspekte beschränken. Um die Zeitabhängigkeit der jeweiligen Anschauungen wiederzugeben, wird in der Behandlung der bestehenden Modelle zur Pathogenese der AIP nach Möglichkeit chronologisch vorgegangen.

5.1. Übersicht

Eine Übersicht über die frühen pathogenetischen Vorstellungen zur AIP findet sich bei GOLDBERG 1959. Wie bereits in Kap. 4. erwähnt wurde, sind Strukturveränderungen bei der PbV schon von GOMBAULT 1880 im Tierversuch reproduziert worden. Naturgemäß können Strukturveränderungen infolge von Intoxikationen stets nur als sekundär gewertet werden. Die makroskopisch nicht erkennbaren Veränderungen am zentralen und peripheren Nervensystem, die von den Erstbeschreibern der AIP unbemerkt blieben, veranlaßte diese, eine rein funktionelle Störung anzunehmen. HARLEY sah 1890 aufgrund seiner Versuche mit dem Urin von zwei Patientinnen mit AIP in der erhöhten Porphyrinausscheidung einen Hinweis auf eine verminderte Oxidation und führte das klinische Erscheinungsbild, ähnlich wie fast 80 Jahre später LABBE 1967 (!), auf eine gestörte Oxidation zurück. Ein gutes Beispiel für eine, wie man heute sagen kann, sicher falsche Vorstellung, die zu einer im Prinzip möglicherweise richtigen Theorie geführt hat. Auch die meisten anderen pathogenetischen Modelle beziehen sich auf den gestörten Porphyrinstoffwechsel, der in direktem Zusammenhang mit den entsprechenden Symptomen gesehen wurde.

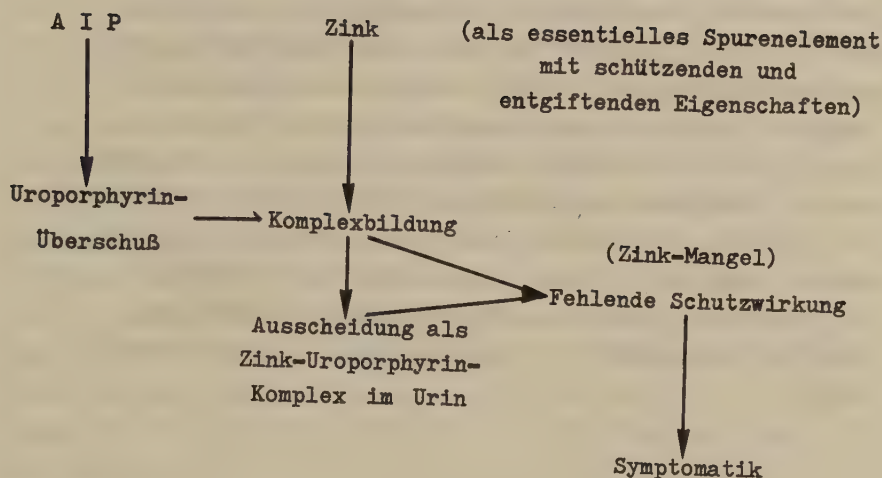
Sie sind somit auf die AIP und die PbV in gleicher Weise anwendbar. So vermutete HAUSMANN 1910 - und viele andere nach ihm - aufgrund von Tierversuchen, daß Porphyrine kontrahierend auf die glatte Muskulatur wirken. Nach dieser Anschauung würden die Hypertonie durch Kontraktion der Gefäße, die kolikartigen Leibschmerzen durch spastische Kontraktion der Muskulatur des Magen-Darm-Traktes und die Nervenveränderungen durch Ischämie ihre Erklärung finden. Erst von GOLDBERG u. Mitarb. 1954 wurde auf die Schwierigkeit hingewiesen, reine Porphyrinpräparationen herzustellen, so daß der kontrahierende Effekt auf die glatte Muskulatur im Experiment nicht durch die Porphyrine selbst ausgelöst wurde, sondern durch gewisse biogene Amine wie Histamin und Serotonin. Bereits WALDENSTRÖM 1939 hegte Zweifel an einem direkten Zusammenhang zwischen den auch von ihm beobachteten Spasmen von Netzhautgefäßen und zirkulierenden Porphyrinen und meinte, daß gewisse Porphyrin-Pyridinkomplexe - ähnlich wie KOSOWER u. Mitarb. 1969 - dafür verantwortlich sein könnten. BERG 1945 glaubte an einen durch Porphyrine verursachten neuromuskulären Block. DENNY-BROWN u. SCIARRA 1945 vermuteten die Existenz einer nicht näher definierten vasokonstriktiven, BAKER 1950 einer toxischen, demyelinisierend wirkenden Substanz. LOWRY u. Mitarb. 1950 verdächtigten das PBG als eigentlichen krankmachenden Faktor. VANOTTI berichtete noch 1954 von einer direkten Beeinflussung der Darmmotilität durch synthetisches Hämatoporphyrin. Dagegen konnten GOLDBERG u. Mitarb. 1954 im Tierversuch nachweisen, daß die 5-ALA, das PBG und gereinigte Porphyrine pharmakologisch inaktiv sind. Aber noch 1957 konnte man bei ROTH u. Mitarb. lesen, daß es für die Symptomatik gleichgültig wäre, ob Tiere mit Blei oder mit künstlichen Porphyrinen vergiftet würden. Von BONKOWSKY u. Mitarb. 1971 wurde Hämatoporphyrin sogar als Therapie für das akute Stadium der AIP empfohlen, da es - wie im Kap. 3.2. dargestellt - im Sinne eines feedback-Mechanismus die 5-ALA-S und damit die Porphyrinsynthese hemmt. Ebenfalls im Zusammenhang mit den freien Porphyrinen steht die insbesondere von PETERS u. Mitarb. 1954 und 1958 aufgestellte Hypothese, die eine Störung des Zinkstoffwechsels für die klinische Symptomatik der AIP verantwortlich macht (Kap. 5.2.1.). Schon bald, nachdem die 5-ALA als Vorstufe der Porphyrinsynthese erkannt wurde, wurde die Vermutung geäußert, daß sie als Strukturanalogen zur 4-Aminobuttersäure (GABA) durch Kompetition mit dieser Substanz direkte toxische Wirkungen

entfaltet (zit. LEVERE u. KAPPAS 1968). Daraufhin untersuchten BERLIN u. Mitarb. 1956 die Wirkungen einer einmaligen oralen Gabe von 5-ALA auf eine Normalperson. Außer einer schnellen Ausscheidung dieser Substanz, einer leichten Erhöhung der Porphyrinausscheidung und einer geringgradigen Photosensibilität stellten sie keine pathologischen Auswirkungen fest. Sie schlossen daraus, daß die 5-ALA keine pathogene, insbesondere neurotoxische Wirkung besitzt. Ähnliche Versuche mit PBG und 5-ALA wurden, wie bereits erwähnt, von GOLDBERG u. Mitarb. 1954 an Ratten ebenfalls mit negativem Ergebnis durchgeführt. Ob diese Befunde genügend beweiskräftig sind, wird im Kap. 5.9. diskutiert. HIERONS 1957 führte seine morphologischen und biochemischen Befunde auf eine primäre metabolische Störung bei der AIP zurück. Er fand in einigen Fällen erhöhte Serumpyruvatspiegel nach oraler Glucosebelastung, ohne daß er eine Erklärung dafür geben konnte. GIBSON u. GOLDBERG 1956 und GOLDBERG 1959 schlossen aufgrund ihrer morphologischen Befunde auf eine Störung des Myelinstoffwechsels und machten dafür eine in der Leber vermehrt gebildete Substanz X verantwortlich, die ein Derivat des PBG sein sollte. Da weder die morphologischen und klinischen Befunde für eine reine demyelinisierende Krankheit sprechen, noch die Natur der Substanz X näher definiert wurde, und der ganze Mechanismus schwer nachvollziehbar ist, wurde diese Vorstellung von anderer Seite abgelehnt (CAVANAGH u. MELLICK 1965). Ein geschlossenes pathogenetisches Konzept der AIP stellten erstmals DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962 auf. Sie vermuten, daß bei der AIP primär der Stoffwechsel des Acetyl-CoA gestört wäre, und dadurch die Störungen der Porphyrinsynthese und die klinischen Erscheinungen hervorgerufen würden (Kap. 5.3.). Von den Untersuchungen weiterer zentraler Stoffwechselvorgänge, die sich zumeist auf die tierexperimentelle Porphyrie und Bleivergiftung beziehen, werden die wichtigsten im Kap. 5.4. diskutiert. Einige davon führten schließlich zu der Hypothese von LABBE 1967. Diese stellt die Störungen des Porphyrinstoffwechsels und die Symptome der AIP als Folgezustand einer gestörten zellulären Atmung dar (Kap. 5.5.). In den Theorien der folgenden Jahre zog der Porphyrinstoffwechsel selbst wieder neues Interesse auf sich. KOSOWER u. Mitarb. 1969 versuchten, die Symptomatik auf zirkulierende Komplexe zurückzuführen, die von der 5-ALA und dem Vitamin B₆ gebildet werden und im Nervensystem in Konkurrenz zu anderen Substanzen wirken sollten (Kap. 5.7.). Als einen durch die

Störung der Porphyrinsynthese sekundär verursachten relativen Mangel an Vitamin B₆, deuteten ELDER u. MENGEL 1966 und CAVANAGH u. RIDLEY 1967 ihre Befunde (Kap. 5.6.). In neueren Arbeiten wird berichtet, daß die 5-ALA (BECKER u. Mitarb. 1971) und auch Blei (GALZIGNA u. Mitarb. 1969) eine Hemmung der Natrium- und Kalium-abhängigen Membran-ATPase verursacht (Kap. 5.8.). FELDMAN u. Mitarb. 1971 fanden eine hemmende Wirkung der 5-ALA, des PBG und des Porphobilins auf die Nerven-erregbarkeit (Kap. 5.9.). Nach den im Kap. 3.4. dargestellten Störungen des Porphyrinstoffwechsels bei der PbV und der AIP ist offensichtlich, daß sich die vier letztgenannten Mechanismen unmittelbar auf die Verhältnisse bei der Krankheit beziehen lassen. Ein von GALZIGNA u. Mitarb. 1973 aufgestelltes pathogenetisches Modell der Bleitriäthylvergiftung wird im Kap. 5.10. diskutiert.

5.2.1. Die Bedeutung des Zinkstoffwechsels für die Pathogenese der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrie

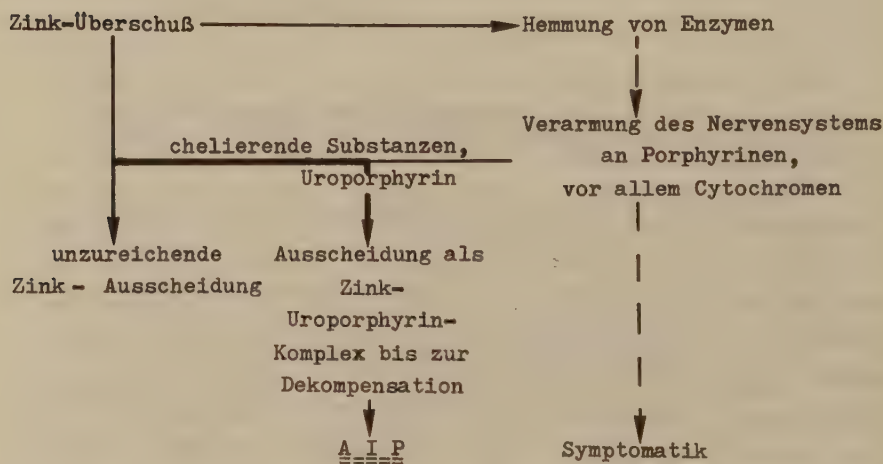
Während eine Interferenz des Bleis mit dem Stoffwechsel und der Funktion gewisser Spurenelemente erst in den letzten Jahren diskutiert wurde (BERSIN 1967), stammen die ersten Berichte einer erhöhten Zinkausscheidung als Uroporphyrinkomplex im Urin bei AIP bereits von DERRIEN u. BENOIT 1928 und 1930. Diese Forscher vermuteten, daß dem Zink (Zn) eine protektive oder entgiftende Funktion zukäme, die durch exzessive Ausscheidung des Spurenelementes zusammen mit den Porphyrinen aufgehoben würde. Die Symptomatik wurde damit auf einen sekundären Zinkmangel zurückgeführt. Es ergibt sich folgendes Bild (Schema 5):



Schema 5: Darstellung der pathogenetischen Vorstellungen zur akuten intermittierenden Porphyrie von DERRIEN u. BENOIT 1928 u. 1930

Demgegenüber stehen die Befunde von PETERS 1954 und PETERS u. Mitarb. 1958, daß gerade durch eine Behandlung der AIP und anderer Porphyriefformen mit Komplexbildnern, wie Dimercapto-propanol (BAL) und Äthylendiamintetraacetat (EDTA), die zu einer vermehrten Ausscheidung von Zn führen, häufig eine Besserung des klinischen Bildes erreicht wird. Daraus schlossen die Autoren, daß eher ein Zn-Überschuß als ein Zn-Mangel Ursache der Symptome der AIP und der Variegataform sein könnte. Sie behaupteten sogar, daß letztlich eine primäre Zn-Stoffwechselstörung die Ursache der vermehrten Porphyrinsynthese wäre und als Ausdruck eines frustrierten reaktiven Versuches des Körpers aufzufassen sei, überschüssiges Zn durch Komplexbildung mit

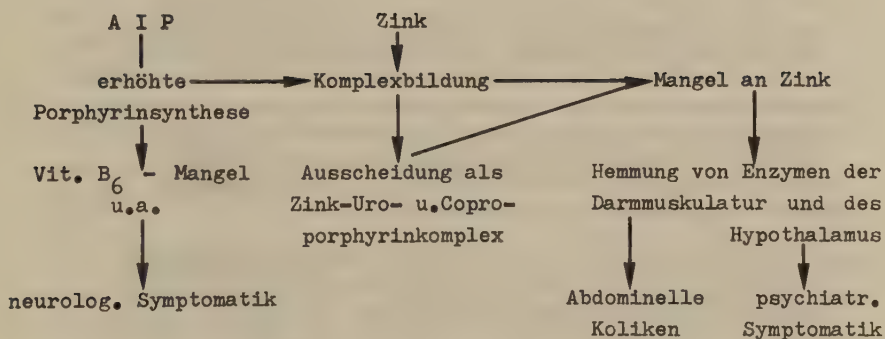
Porphyrienen zu eliminieren. Für die Fälle von Porphyria variegata und chronisch hepatischer Porphyrie, nur selten aber für die AIP, fanden die Autoren auch eine Erhöhung der Kupferausscheidung im Urin und führten diese Krankheitsformen auf einen ähnlichen Mechanismus zurück. Eine durch den so gestörten Porphyrinstoffwechsel zusätzlich verursachte Störung des Myelinstoffwechsels oder der zellulären Oxidation durch Mangel an Cytochromen wurde von den Autoren ebenfalls erwogen. Dies wird im Kap. 5.4.4. noch erörtert werden. Zur Veranschaulichung des pathogenetischen Konzeptes von PETERS u. Mitarb. 1958 sei folgende Skizze (Schema 6) angeführt:



Schema 6: Darstellung des ätiopathogenetischen und formal-pathogenetischen Konzeptes der akuten intermittierenden Porphyrie von PETERS u. Mitarb. 1958

Der Auffassung, daß die AIP ätiopathogenetisch auf einen gestörten Zn-Stoffwechsel zurückgeführt werden könnte, widersprach vor allem ROMAN 1969. Er zitierte OLSSON u. TICKTIN 1962, die durch Zn-Gabe bei Gesunden und bei Porphyriepatienten in Remission niemals eine Porphyrie induzieren konnten. Im Gegensatz zu PETERS u. Mitarb. 1958 und ROMAN 1969 fanden diese Autoren bei AIP keine erhöhte Zn-Ausscheidung. ROMAN 1969 wies ferner darauf hin, daß die 5-ALA-S und 5-ALA-D durch Zn in höheren Konzentrationen sogar gehemmt werden, und daher eine Inhibition eher eine Verbesserung des metabolischen Bildes bewirken müßte. Dennoch nahm auch ROMAN 1969 aufgrund seiner Untersuchungen eine Beteiligung des Zn-Stoffwechsels an wenigstens einem Teil der Symptomatik der AIP an. Entsprechend den hohen Ausscheidungsmengen von Zn im akuten Stadium fand er bei der AIP auch die höchsten Serum-Zn-Konzentrationen für einen pathologischen Zustand überhaupt. ROMAN 1969 beobachtete ferner, daß die Zn-Ausscheidung der Schwere des klinischen Zustandes weitgehend parallel geht. Aufgrund seiner Befunde glaubte er jedoch, daß ein relativer Zn-Mangel eher als ein Zn-Überschuß an der Manifestation des Krankheitsbildes beteiligt wäre. ROMAN 1969 konnte spektrographisch zeigen, daß das Zn im Serum vermehrt als Porphyrinkomplex gebunden vorliegt, und auch als solches im Urin ausgeschieden wird. Er vermutete daher, daß durch diese Chelatbildung ein relativer oder absoluter Mangel an freiem ionisierten Zn aufträte, das normalerweise 20 % des Serum-Zn-Spiegels ausmacht. Dies sollte sich in einer Aktivitätsminderung einiger Enzyme äußern, die Zn als essentiellen Faktor benötigen. Seiner Ansicht nach könnte so die Aktivität der Lactatdehydrogenase (LDH) der Darmmuskulatur, die als ein Zn-Metalloenzym bekannt ist (VALLEE 1956) gehemmt werden. Dies würde zu einer lokalisierten Lactazidose der glatten Muskulatur der Darmwand führen, ein Zustand, der die für die AIP so

charakteristischen abdominellen Schmerzzustände erzeugen soll. Die Vermutung, daß die LDH-Aktivität bei AIP vermindert ist, wurde von GINSBURG 1967 insofern tierexperimentell bestätigt, als dieser leicht erniedrigte Werte der Leber-LDH-Aktivität bei Tieren mit experimenteller Porphyrurie fand. Aufgrund ihrer Hypothese empfahlen ROMAN u. Mitarb. 1967 zur Behandlung akuter abdomineller Schmerzzustände bei AIP die orale Gabe von Zn-Sulfat und fanden diese Therapie zur Schmerzbeseitigung äußerst wirkungsvoll. Durch Zn-Gaben könnten aber, wie die Autoren betonten, nur symptomatisch die Schmerzen beseitigt werden, die Ausscheidung von Porphyrinen im Urin wurde dadurch nicht beeinflusst. Im Gegenteil sollen nach der Zn-Zufuhr alle Porphyrine als Zn-Komplexe ausgeschieden werden. Die Behandlung entspricht damit einer Zn-Substitutionstherapie. Hinsichtlich der Ätiopathogenese und der formalen Pathogenese der AIP und ihrer neurologischen Symptomatik gibt ROMAN 1969 dagegen den Hypothesen von LABBE 1967, (Kap. 5.5.1.) und CAVANAGH u. RIDLEY 1967 (Kap. 5.6.1.) den Vorrang. Von der psychiatrischen Symptomatik meinte er, daß auch sie auf einer verminderten Erhältlichkeit an freiem Zink für ein enzymatisches Protein im Moosfasersystem des Hippocampus beruhen könnte.- Das pathogenetische Konzept von ROMAN berührt also nur Teilaspekte der Pathogenese und der Symptomatik der AIP. Eine einfache Darstellung der Hypothese gibt die Skizze (Schema 7):



Schema 7: Darstellung der Hypothese von ROMAN 1969

Trotz vieler einleuchtender Gesichtspunkte der Hypothese von ROMAN bleiben einige grundsätzliche Fragen offen:

1. Eine befriedigende Erklärung der Erfolge einer Behandlung mit Chelatbildnern konnte von ROMAN 1969 nicht gegeben werden. Zwar klingt an, daß die Chelatbildner eine vermehrte Porphyrinausscheidung bewirken, und aufgrund der höheren Komplexstabilität der Zn-Chelatkomplexe weniger Porphyrine als Zn-Komplexe ausgeschieden werden. Das in diesen Komplexen gebundene Zn ist für den Körper aber auch nicht verwertbar und wird nach PETERS u. Mitarb. 1958 vermehrt im Urin ausgeschieden. Nach der Hypothese von ROMAN 1969 müßte man also wegen der stärkeren Zn-Bindung eher eine Verschlechterung des Krankheitsbildes erwarten, Es sei denn, man nimmt an, daß die Wirkung der Chelatbildner die Porphyrinausscheidung stärker beeinflußt als die Zn-Bindung. In der Tat wurde von schweren

abdominellen Schmerzzuständen unter der Infusionstherapie mit großen Mengen Natrium-EDTA berichtet. Ob in diesem Punkt die Hypothese von ROMAN oder die therapeutische Wirkung von Chelatbildnern nicht zutrifft, ist vorläufig kaum zu entscheiden.

2. Da nach ROMAN und PETERS u. Mitarb. 1958 nur die AIP und die Porphyria variegata, nicht aber die anderen Formen der hepatischen Porphyrien, auch nicht die Bleivergiftung, eine Erhöhung der Zn-Ausscheidung bewirken, muß man postulieren, daß weder Copro- noch Protoporphyrin in stärkerem Maße als Komplexbildner fungieren. Vielmehr müßte diese Funktion dem Porphobilinogen bzw. seinen Kondensationsprodukten, dem Dipyrrrolmethan (LEVERE u. KAPPAS 1968) und dem Porphobilin, und möglicherweise dem Uroporphyrin zugesprochen werden.
3. Im dunkeln bleiben auch die Entstehungsmechanismen der Zn-Stoffwechselstörungen bei anderen Erkrankungen und deren pathophysiologische Bedeutung. Nach ROMAN 1969 zeigt z.B. die Periarteriitis nodosa die höchsten Ausscheidungsmengen von Zn überhaupt. Auch Fälle von "organischem Hirnsyndrom" weisen eine sehr hohe Zn-Ausscheidung auf. Leider wurden zu diesen beiden Krankheitsbildern nicht die Serum-Zn-Konzentrationen mitgeteilt. Interessanterweise ist nämlich auch die Periarteriitis nodosa häufig durch kolikartige Beschwerden und neurologische Komplikationen gekennzeichnet. Sie muß daher in die Differentialdiagnose der AIP stets einbezogen werden (BECKER 1968). Nach allgemeiner Anschauung lassen sich die Symptome der Periarteriitis nodosa allerdings befriedigend auf der Basis der erheblichen Gefäßveränderungen erklären.- Eine Wertung dieser Befunde kann wegen der fehlenden Serum-Zn-Bestimmungen ebenfalls nicht vorgenommen werden.
4. Die Beziehung des Zn zu zahlreichen Enzymen und seine funktionelle Bedeutung ist zwar zum großen Teil bekannt, jedoch ist eine quantitative Abschätzung hinsichtlich des Bedarfs für Einzelsysteme des lebenden Organismus noch nicht möglich. Während z.B. die LDH nach VALLEE 1956 als ein Zn-abhängiges Enzym bekannt ist, wurde von WACKER u. Mitarb. 1956 berichtet, daß sie durch höhere Konzentrationen von Zink gehemmt wird. So könnten sowohl Zn-Mangel als auch Zn-Überschuß zu einer Hemmung der LDH führen. Ähnlich scheinen auch die Verhältnisse bei der ALA-D zu liegen.

5. Bemerkenswert erscheint überdies die Tatsache, daß kein Symptom der AIP zu den Krankheitszeichen eines manifesten Zn-Mangels gehört, der von PRASAD 1966 ausführlich diskutiert wurde. Dagegen können Vergiftungen durch inhalative oder digestive Aufnahme von Zn beim Menschen zu zahlreichen Erscheinungen der AIP führen. VAN REEN 1966, berichtet von Magenkrämpfen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe nach oraler Zn-Aufnahme. Letztgenanntes Symptom ist allerdings ein selteneres Ereignis bei AIP.
6. Verwunderlich bei diesen ohnehin noch unklaren Verhältnissen erscheint, daß ROMAN 1969 nur einen kleinen Teil der Symptomatik auf einen Zn-Mangel zurückführen wollte, während er in der Erklärung der übrigen Fakten den Theorien von LABBE 1967 und von CAVANAGH u. RIDLEY 1967 den Vorzug gab. Letztere beziehen sich (Kap. 5.6.1.) auf einen Vitamin B₆-Mangel, der durch die erhöhte Porphyrinsynthese verursacht sein soll. Von diesen Autoren wird aber durchaus als wahrscheinlich angesehen, daß der Beteiligung polyvalenter Ionen, wie z.B. Zn, eine entscheidende Rolle bei der Mitwirkung an Vitamin B₆-abhängigen Enzymsystemen zukommt.-
7. Eine therapeutische Wirksamkeit von Zn wurde von anderen Autoren bisher nicht bestätigt (RIDLEY 1969). Dagegen wurden Zn-Verbindungen sogar in der Liste der bei AIP kontraindizierten Pharmaka aufgeführt (THEILE 1971).

Eine Beteiligung von Spurenelementen an der Entstehung neurologischer Störungen ist nach Ansicht von Mc. CALL u. Mitarb. 1971 denkbar, konnte aber bisher nicht nachgewiesen werden. Auch wird von den Autoren betont, daß die Bindung eines Spurenelementes an die richtigen Liganden für den Organismus wesentlicher ist als seine absolute Menge.- Solange über derartige Mechanismen und deren Regulation nichts bekannt ist, wird sich die Bedeutung des Zn-Stoffwechsels für die Pathogenese der AIP und anderer Krankheiten kaum abschätzen lassen. Noch schwieriger wird es zu bewerten sein, ob eher ein relativer Zn-Mangel oder ein Zn-Überschuß oder keines von beiden als Auslöser gewisser Symptome zu betrachten sind.

5.2.2. Störungen des Zinkstoffwechsels durch Blei

Besonderes Interesse verdient das Verhältnis der denkbaren Beteiligung des Zn-Stoffwechsels in der Pathophysiologie der AIP im Hinblick auf die Symptomatik, die durch andere Schwermetalle mit toxischen Eigenschaften hervorgerufen wird. Kolikartige abdominelle Beschwerden können vor allem durch Vergiftungen mit den Schwermetallen Kupfer, Thallium und Blei und den Halbmetallen Arsen und Phosphor hervorgerufen werden. Obwohl nach DE BRUIN 1971 bei der Bleivergiftung von einigen Autoren erhöhte Zinkwerte im Blut gefunden wurden (BERSIN 1967), sind die Bedeutung der Befunde und besonders der kausale Zusammenhang nicht offensichtlich. Auch fand ROMAN 1969 bei einem Fall von leichter Bleivergiftung keine erhöhte Zn-Ausscheidung.- Es stellt sich hier vielmehr die Frage, inwieweit Blei- und andere Metallionen um die Bindungsstellen von Zn- oder anderen Metalloenzymen mit dem entsprechenden Metall konkurrieren können. Eine solche Konkurrenz bedeutet entweder Aktivierung, meist aber Hemmung des betreffenden Enzyms. Auffallend ist jedenfalls, daß einige Enzyme, für die eine Hemmung durch Blei nachgewiesen wurde, echte Zn-Proteine oder wenigstens Zn-haltige Proteine sind. Es sind dies beim Menschen nach DE BRUIN 1971 und PARISI u. VALLEE 1969 die Carboanhydratase und die alkalische Phosphatase, die beide durch Blei gehemmt werden. Auch die ALA-D und das Metallothionein müssen möglicherweise zu dieser Gruppe gerechnet werden. Die Isoenzyme der Lactatdehydrogenase gelten dagegen nicht als bleiempfindlich. BERSIN 1967 vermutete Zusammenhänge zwischen der Hemmung der Carboanhydratase durch Blei, Störungen des Zn-Stoffwechsels und des zellulären Gasaustausches. Unlängst wurde auch von einer Bindung des Bleis an das Erythrocytprotein, ein Zink und Kupfer enthaltendes Protein der Erythrozyten berichtet (BRUENGER u. Mitarb. 1971). Es soll die Eigenschaften einer Peroxodismutase aufweisen.

Von daher gesehen ist ebenfalls eine Beteiligung in Nachbarschaft des Katalasesystems möglich. Besonders interessant ist der Umstand, daß ähnliche Zink-Kupfer-Proteine auch im Gehirn (= Cerebrocuprein) und in der Leber (= Hepatocuprein) bekannt geworden sind. (HARTZ u. DEUTSCH 1969). Alle drei Organsysteme müssen auch als vornehmlicher Angriffspunkt der schädigenden Wirkung des Bleis angesehen werden. Über die funktionelle Bedeutung dieser Proteine ist z.Zt. noch sehr wenig, über eine Beeinflussung durch Blei noch nichts bekannt.

Die Untersuchung von Funktion, Verknüpfung und Regulation des Stoffwechsels der Spurenelemente ist ein äußerst interessantes Gebiet der Biochemie, das vor allem hinsichtlich seiner pathophysiologischen Bedeutung noch wenig erforscht ist. Wegen der engen Beziehung von Spurenstoffen zu Struktur und Funktion von Eiweißkörpern dürfte auf diesem Gebiet der Schlüssel zum Verständnis noch vieler ungeklärter Krankheiten und Krankheitserscheinungen auch auf toxikologischem Gebiet zu finden sein.-

Eine Erklärung der Symptomatik der Bleivergiftung und der AIP auf dieser Grundlage ist z.Zt. noch rein hypothetisch und stößt, wie die obige Darstellung andeuten sollte, in jeder Richtung der Betrachtung auf Widersprüche. Die Aufklärung des Komplexes wird Aufgabe weiterer Untersuchungen insbesondere von seiten der biochemischen Grundlagenforschung sein müssen.

5.3.1. Das pathogenetische Modell zur akuten intermittierenden Porphyrrie von DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962

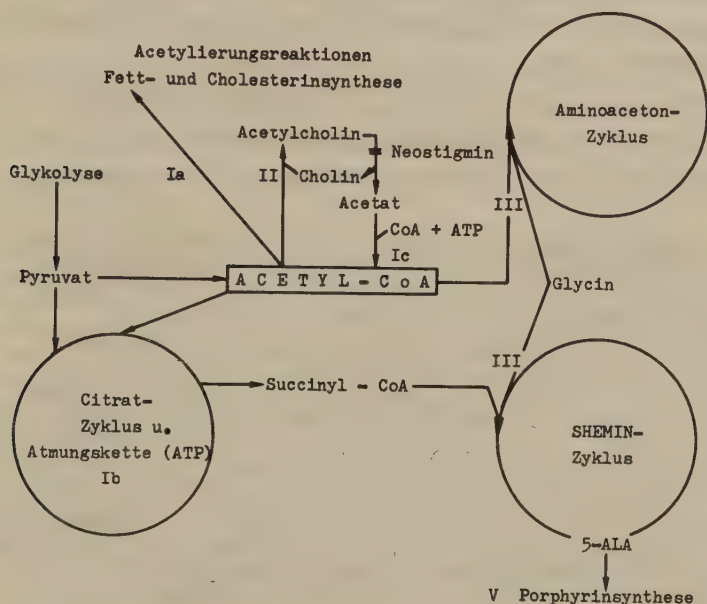
In das Zentrum ihrer Betrachtung stellten DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962 das Acetyl-CoA (=aktivierte Essigsäure). Dieses nimmt eine Schlüsselstellung im Intermediärstoffwechsel ein. Als das häufigste Zwischenprodukt des Fett-, Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels ist es gleichzeitig auch das wichtigste Substrat des Körpers für die Lipidsynthese,

Acetylierungsreaktionen und nicht zuletzt auch der Acetylcholinbildung. Die Autoren vermuteten nun, daß ein Mangel an verfügbarem Acetyl-CoA bzw. an dem seine Bildung fördernden ATP der Ursprung aller Störungen bei der AIP darstellt. Ein solcher Mangel könnte ihrer Ansicht nach durch sogenannte porphyrinogene Substanzen auf verschiedenen Wegen induziert werden:

1. durch Barbiturate, die die Atmungskette blockieren und die ATP-Bildung vermindern können;
2. Sulfonamide, die in der Leber acetyliert und so unwirksam und ausscheidungsfähig gemacht werden, können eine Verarmung des Körpers an Acetyl-CoA erzeugen;
3. konnten die Autoren zeigen, daß sich unter Pantothen säuremangel und zusätzlicher Induktion der Porphyrinsynthese durch Allylisopropylacetamid (A.I.A.) bei Tieren schlaffe Paresen und Demyelinisierungsherde entwickeln. Pantothen säure ist bekanntlich ein essentieller Bestandteil des Coenzym A (CoA).-

Nach DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962 soll der primäre Acetyl-CoA-Mangel auch zu einer verminderten Synthese von Acetylcholin führen. Als Beleg dafür führten sie an, daß Neostigmin die paralytische Schwäche günstig beeinflußt. Andererseits soll der Abbau des Glycins über den Aminoaceton-Zyklus durch die verminderte Verfügbarkeit von Acetyl-CoA ebenfalls gestört sein. Dafür sollte der Succinyl-Glycin-Zyklus, der bereits im Kap. 3.1. besprochen wurde, für den Glycin-Abbau vermehrt beschritten werden und so zu einer Überproduktion von 5-ALA und Porphyrinen führen. Die höhere Erkrankungshäufigkeit von Frauen gegenüber Männern wurde durch die hemmende Wirkung der Östrogene auf Acetylierungsprozesse im Gegensatz zu der fördernden Wirkung der androgenen Hormone erklärt.-

Zum besseren Verständnis der Hypothese von DE MATTEIS u. RIMINGTON sei folgende Skizze (Schema 9) angeführt:



Schema 9: Das pathogenetische Konzept zur AIP von DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962, modifiziert nach den Angaben der Autoren (die römischen Zahlen beziehen sich auf die pathogenetischen Schritte der Erläuterungen)

Erläuterungen:

- I. Als Grundprinzip der AIP nahmen die Autoren einen Mangel an Acetyl-CoA an, dieser könnte verursacht werden durch:
 - Ia) Verbrauch von Acetyl-CoA (z.B. Acetylierung von Sulfonamiden) oder Hemmung von Acetylierungsreaktionen (z.B. durch Östrogene),
 - Ib) Verminderung der oxidativen ATP-Bildung,
 - Ic) Mangel an Pantothenensäure als Bestandteil des CoA

Als Folgereaktionen wurden angesehen:

- II. verminderte Acetylcholinsynthese oder Resynthese von Acetyl-CoA,
- III. verminderte Abbaumöglichkeit des Glycins über den Amino-aceton-Zyklus mit kompensatorischem vermehrten Beschreiten des SHEMIN-Zyklus,
- IV. dadurch gesteigerte 5-ALA- und Porphyrinsynthese und
- V. verstärkter Acetyl-CoA-Mangel durch erhöhten Umsatz von Acetyl-CoA im Citrat- und SHEMIN-Zyklus zu Porphyrinen

Trotz zahlreicher sachlicher Mängel, die nach der Veröffentlichung dieser Hypothese durch weitere Forschung aufgedeckt werden konnten, soll dieses Konzept näher diskutiert werden, da es einige wichtige und interessante Aspekte bietet.- Aufgrund ihrer neuropathologischen Untersuchungen erschien (CAVANAGH u. MELLICK 1965) dieses Konzept zur Erklärung des biochemischen, klinischen und morphologischen Bildes AIP für geeignet. Sie wiesen darauf hin, daß gerade aufsteigende degenerative Prozesse im Nervensystem sehr häufig mit einer Störung des intrazellulären Energietransportes gekoppelt sind. Für die Selektivität der Störungen müßten ihrer Ansicht nach allerdings zusätzliche pathogenetische Faktoren angenommen werden.- Problematisch bleibt ferner die genetische Grundlage, die diesen Stoffwechselstörungen zugrunde liegen sollte. Es müßte dafür eine genetisch determinierte besondere Empfindlichkeit der zellulären Acetyl-CoA-Bildung oder Utilisation und der oxidativen Energiebildung in der Atmungskette postuliert werden. Die Hypothese der gestörten Acetyl-CoA-Bildung oder Verwertung setzt somit - sollen sie die Störungen des Nervensystems erklären - eine generalisierte Stoffwechselstörung voraus, die sich also nicht nur in der Leber, sondern zumindest auch im Nervensystem manifestieren müßte. Letztere Annahme ist jedoch nicht bewiesen und recht unwahrscheinlich (Kap. 3.4.). Ferner wurde an der Tatsache Anstoß genommen, daß, wenn ein Substratmangel für die Acetylcholin-Synthese als Ursache der neurologischen Erscheinungen angenommen wird, diese Voraussetzung eigentlich für alle Formen der Porphyrrien erfüllt sein müßte (SWEENEY u. Mitarb. 1970). Tatsächlich gehen aber nur Porphyrrien mit neurologischen Symptomen einher, bei denen es - wie schon im Kap. 3.3. ausgeführt - zu einer erhöhten Bildung und Ausscheidung von 5-ALA und PBG kommt (KOSOWER u. Mitarb. 1969). Die von DE MATTEIS u. RIMINGTON vermutete Störung des Amino-aceton-Stoffwechsels mit dem kompensatorisch vermehrten Glycin-

abbau über den Succinat-Glycin-Zyklus wurde durch spätere Experimente widerlegt (SWEENEY u. Mitarb. 1970). Schließlich konnte auch die porphyrinogene Wirkung gewisser Steroidhormone durch den Nachweis der von ihnen ausgehenden Induktion der 5-ALA-S geklärt werden (KAPPAS u. Mitarb. 1972).

Richtig an diesem pathogenetischen Konzept ist die Möglichkeit, daß Barbiturate den ATP-Spiegel vermindern und so unter der Voraussetzung einer generalisierten Störung oder einer Mitbeteiligung des Nervensystems die Acetylcholin-Synthese herabsetzen können. Tatsächlich ist ATP ein wichtiger Faktor für die Synthese des Acetylcholins (HARPUR u. QUADEL 1949). DE MATTEIS berichtete allerdings 1967 selbst, daß es auch Barbiturate und andere Substanzen gibt, die den ATP-Spiegel in der Leber senken, ohne porphyrinogen zu wirken. LUDWIG 1965 konnte zusätzlich zeigen, daß gewisse Barbiturate die Succinatdehydrogenase im Citratzyklus hemmen, so daß mehr Succinat dem Porphyrinstoffwechselweg zugeführt werden könnte. Dieser Befund vermag zum Teil die Porphyrinogenese zu erklären, nicht aber die Beteiligung des Nervensystems (SWEENEY u. Mitarb. 1970) Kaum passend in das Konzept von DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962 sind außerdem die häufig erhöht gefundenen Serumtriglycerid- und Cholesterinspiegel, die bei experimenteller Porphyrin- und bei Patienten mit AIP meist an der oberen Grenze der Norm liegen. Für diesen Umstand müßte man wiederum einen erhöhten Acetyl-CoA-Verbrauch für die Synthese dieser Substanzen postulieren, der aber auch von einem genügend großen Angebot von ATP abhängig wäre. Eine Erhöhung der Blutlipide durch verminderte Lipolyse und Betaoxidation wäre nach diesem Konzept nicht zu erklären. DOSS u. Mitarb. 1971 konnten außerdem zeigen, daß Fettdiät eher zu einer Induktion der Porphyrinsynthese führen kann. Da beim Fettsäureabbau große Mengen von Acetyl-CoA frei werden und über die Atmungskette ATP gebildet wird, ist das pathogenetische Konzept von DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962 mit diesem Befund kaum vereinbar. Unverständlich ist auch die Behauptung, daß der Citratzyklus - teleologisch ausgedrückt - zur Vermehrung des Glycinabbaus über den SHAMIN-Zyklus dem Intermediärstoffwechsel zusätzlich Acetyl-CoA entzieht, da das Acetyl-CoA selbst als "ein Motor des Citratzyklus" angesehen werden muß. Bei einer primären oder aufgrund eines ATP-Mangels sekundären Störung der Acetylcholinsynthese könnte dagegen dem Citrat-Zyklus vermehrt Acetyl-CoA zufließen (HEILMEYER u. CLOTTEN 1969). Der mehrfach bestätigte Befund von HIERONS 1957, daß eine Glucosebelastung zu einer Erhöhung des Blutpyruvatspiegels führt, läßt sich nach der Hypothese von DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962

erklären. Er wäre mit einem Block des Pyruvatabbaus zu Acetyl-CoA zu deuten. Den therapeutisch nutzbaren, hemmenden Effekt, den Glucose (TSCHUDY u. Mitarb. 1964) und Proteine (DOSS u. Mitarb. 1971) auf die Porphyrigenese ausüben sollen, könnte als "Überspringen" dieses Blocks mit gleichzeitiger Lieferung von energiereichen Phosphaten und Reduktionsäquivalenten NADH₂ aus der Glykolyse interpretiert werden. Ebenso könnte der günstige therapeutische Effekt von Nikotinsäure auf eine vermehrte ATP-Synthese zurückgeführt werden (PINELLI u. FARULLI 1972), wodurch der Acetylcholinstoffwechsel normalisiert würde. Andererseits sollte es nach diesem pathogenetischen Konzept durch eine erhöhte Glucosezufuhr über den Citrat- und SHEMIN-Zyklus zu einer Steigerung der Porphyrinsynthese kommen. Da das Gegenteil jedoch der Fall ist (DOSS u. Mitarb. 1971), müssen zumindest zusätzliche regulative Faktoren angenommen werden. Wie man heute weiß, wird die Induktion der 5-ALA-S durch Glucose auf der Stufe der RNA-Transskription vermindert (DOWDLE u. EALES 1968).-

Es sei an dieser Stelle bemerkt, daß das Acetyl-CoA als Vorstufe der Lipide der Membranen und Myelinscheiden und als Verbindung mit der Neuraminsäure in den Gangliosiden, Lipoproteiden des Nervensystems, auch an der Erhaltung der Struktur des Nervensystems direkt Anteil hat. Über Störungen der Lipoidmembranen des Nervensystems bei der AIP ist zwar nichts bekannt, jedoch wurde von einigen Autoren - wie bereits oben erwähnt wurde (Kap. 5.1.) - vermutet, daß eine durch bei der AIP freigesetzte Substanzen hervorgerufene Störung des Myelinstoffwechsels an der Pathogenese beteiligt wäre. Dieser Auffassung wird heute allerdings von den meisten Autoren widersprochen (CAVANAGH u. MELLICK 1965, KOSOWER u. Mitarb. 1969, SWEENEY u. Mitarb. 1970).

Es kann somit gesagt werden, daß das pathogenetische Konzept von DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962 nur einem kleinen Teil des klinischen und biochemischen Bildes der AIP entspricht, und die Hypothese sich auch in Teilaspekten nur durch zahlreiche Zusatzannahmen aufrecht erhalten läßt. Zu diskutieren ist auch, ob eine Acetylcholin-Bildungsstörung überhaupt geeignet ist, das Vollbild der neuropsychiatrischen Symptomatik zu erklären. Im peripheren System müßte somit das Krankheitsbild weitgehend einer Myasthenia gravis pseudoparalytica entsprechen. Dies kann in Einzelfällen tatsächlich zutreffen (DENNY-BROWN u.

SCIARRA 1945). Bei diesem Krankheitsbild fehlen aber die für die AIP typischen abdominellen Beschwerden und die psychiatrische Symptomatik. Eine Verbesserung der muskulären Schwäche durch Neostigmin ist auch bei anderen schlaffen Paresen zu erwarten, denen eine partielle Nervendegeneration zugrunde liegt. Mit einer verminderten Erregbarkeit nimmt die Impulsrate und damit die Acetylcholinausschüttung ab (FELDMAN u. Mitarb. 1971). Neostigmin erzielt durch die Hemmung der Cholinesterase eine erhöhte Wirkungsdauer von freigesetztem Acetylcholin, dadurch werden auch diese Zustände einer verminderten Acetylcholinfreisetzung günstig beeinflusst. Von der therapeutischen Wirksamkeit des Neostigmins allein kann also nicht auf eine verminderte Acetylcholinbildung geschlossen werden, wie es DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962 taten. Nach FILIPPINI 1966 soll Neostigmin außer einer Verbesserung der Obstipation auch eine Erhöhung der Porphyrinausscheidung bei AIP bewirken. Inwieweit sich die psychiatrische Komponente der AIP durch einen Acetylcholin-Mangel befriedigend erklären läßt, ist derzeit kaum zu beantworten. Für eine verminderte Acetylcholin-Bildung sprechen die bei Patienten mit AIP häufig gefundene Hypertonie und Tachykardie und die hohe Atropinempfindlichkeit PERLROTH u. Mitarb. 1966); dagegen spricht die abdominelle Symptomatik, die sich gerade häufig durch Vagotomie bessern lassen soll (GÜNTHER 1922). BERLIN u. COTTON 1950 verglichen allerdings die abdominellen Erscheinungen bei der AIP mit denen, die häufig nach unter anderer Indikation ausgeführten Vagotomien entstehen. Das röntgenologische Bild würde in beiden Fällen den typischen Wechsel von Spasmen, Atonie und Dilatation des Darmes unter ständigem Wechsel der Lokalisation zeigen. Eine unregelmäßige parasymphatische Aktivität könnte die für die AIP fast pathognomonischen Koliken und die hartnäckige Obstipation erklären.

Andererseits sind kolikartige Schmerzen für eine Überaktivität des Parasympathikus - etwa als Folge einer Parathionvergiftung (E 605) - fast noch typischer als für einen Mangel an Acetylcholin. Nach GOLDBERG 1959 wirkt Neostigmin - als Wirkungsverwandter des Parathions - durchaus nicht in allen Fällen von AIP schmerzlindernd.

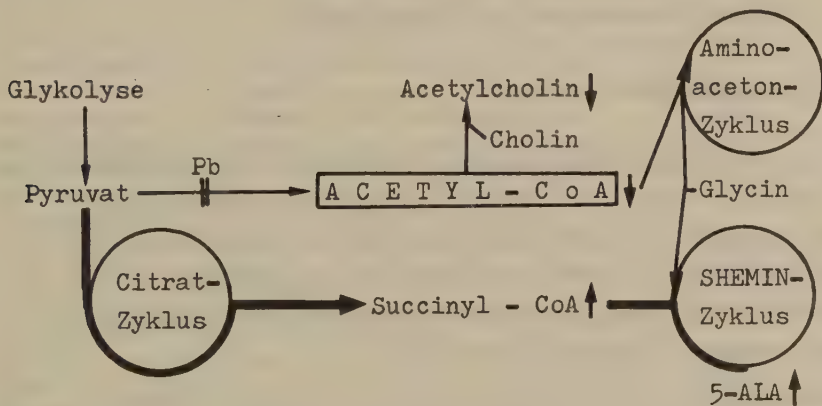
Auch für die PbV wurde in den letzten Jahren eine Beteiligung des Acetylcholin-Systems diskutiert. Dabei wurde von den meisten Autoren ein hemmender Effekt auf die Cholinesterase beschrieben (SOLDATOVIC u. PETROVIC 1963, GALZIGNA u. Mitarb. 1973).

Dadurch käme es zu einer Übererregbarkeit und eventuellen Depolarisation an cholinergen Synapsen. Andere Autoren fanden dagegen eine durch Blei beschleunigte Wirkung der Cholinesterase (RUZDIC u. CREPINKO 1958). Möglicherweise reagieren die spezifischen und unspezifischen Cholinesterasen auf Blei unterschiedlich, wie es bei GALZIGNA u. Mitarb. 1973 anklingt.

5.3.2. Beziehungen des pathogenetischen Modells von DE MATTEIS und RIMINGTON 1962 zur Bleivergiftung

Einen sehr interessanten Aspekt besitzt die oxidative Decarboxylierung des Pyruvats zu Acetyl-CoA hinsichtlich der PbV. Diese Reaktion ist Vitamin B₁- und Liponsäureamid-abhängig und bedarf FAD, eines Flavoproteins und NAD als Wasserstoffakzeptor. Dieser Reaktionskomplex wird durch Blei möglicherweise auf der Stufe der Lipoyl-Dehydrogenase gehemmt (MASSEY u. VEEGER 1961). Es käme also zu der beschriebenen verminderten Bildung von Acetyl-CoA aus Glucose, zu einer Erhöhung des Pyruvats und möglicherweise einer Störung der Acetylcholinbildung. Der reduktive Weg des Citratzyklus zu Succinyl-CoA könnte direkt weiterbeschritten werden.

So könnte eine größere Menge von Pyruvat über Oxalacetat, Malat, Fumarat, Succinat zu Succinyl-CoA überführt werden und mit Glycin zu 5-ALA reagieren. Wegen der Hemmung der 5-ALA-D und anderer Enzyme der Hämsynthese durch Blei käme es daher nicht zu einer absolut vermehrten Porphyrinsynthese, sondern in erster Linie einer Erhöhung der 5-ALA-Bildung und Ausscheidung. Dies stände im Einklang mit der im Verhältnis zur Hemmung der 5-ALA-D zu stark erhöhten Produktion von 5-ALA im Körper während einer PbV (SCHMIDT u. Mitarb. 1973). Die neurologischen Erscheinungen könnten, wie bei DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962, durch die verminderte Acetylcholin-Synthese erklärt werden. Das Schema 10 zeigt den Entwurf eines pathogenetischen Konzeptes der PbV unter Verwendung einiger Gedanken der Hypothese von DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962:



Zeichenerklärung: $\xrightarrow{\text{Pb}}$ = Hemmung durch Blei
 $\uparrow$ = Vermehrung $\downarrow$ = Verminderung
 $\longrightarrow$ = vermehrt beschrittener Syntheseweg

Schema 10: Ein pathogenetisches Konzept zur Bleivergiftung unter Verwendung einiger Gedanken der Hypothese von DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962

Dieses pathogenetische Konzept zur PbV hätte ähnliche Schwächen wie das von DE MATTEIS u. RIMINGTON vorgeschlagene. Viele Symptome und Befunde der PbV könnte es nicht richtig deuten. Ein erhöhter Serumpyruvatspiegel, wie er bei der AIP häufig nach Glucosebelastung gefunden wird, ist für die PbV bisher nur von MONCRIEFF u. Mitarb. 1964 beschrieben worden. Diese Autoren bezogen das Verhalten nicht auf eine Störung der oxidativen Decarboxylierung des Pyruvats, sondern auf eine Störung des Citratzyklus (Kap. 5.4.3.).

5.4. Im Zusammenhang mit einigen pathogenetischen Vorstellungen stehende Stoffwechselwege

5.4.1. Der Aminoaceton-Zyklus

Da in dem pathogenetischem Konzept von DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962 eine Beteiligung des Aminoaceton-Zyklus an der formalen Pathogenese der AIP diskutiert wurde, und auch für die Bleivergiftung eine solche Beteiligung in einigen Arbeiten untersucht wurde, soll dieser Stoffwechselweg unter dem Aspekt beider Krankheiten kurz besprochen werden.

WALDRON 1965 fand bei bleiexponierten Personen eine erhöhte Ausscheidung von Aminoaceton im Urin, wenn auch in geringerem Umfang als von 5-ALA. Zu demselben Ergebnis kamen schon vorher auch MEO u. Mitarb. 1964. Sie berichteten von 14 Fällen mit Bleivergiftung, bei denen die 5-ALA-Ausscheidung im Mittel um das elffache, die des Aminoacetons um das sechsfache erhöht war.

Wegen der Verwendung der unspezifischen Methode von MAUZERALL u. GRANICK 1956 schlossen die Autoren nicht aus, daß ihre Ergebnisse wenigstens teilweise auf technischen Artefakten beruhen könnten, z.B. auf einem erhöhten Übergang von 5-ALA in die Extraktionsphase des Aminoacetons. PISANI u. Mitarb. 1967 trennten daraufhin die Aminoketone dünn-schichtchromatographisch. Auch dabei zeigte sich, daß die Aminoacetone-Fraktion im Urin bei Blei-exponierten erhöht ist, wenn auch in geringerem Umfang als die der 5-ALA. Es wurde von den Autoren vermutet, daß eher eine Abbaustörung des Aminoacetons zu Methylglyoxal als eine erhöhte Synthese von Aminoacetone zu einer vermehrten Ausscheidung der Substanz führt. Als Angriffspunkt des Bleis wurde von den Autoren die Aminoacetone-Oxidase, eine Monoaminoxidase (MAO) von Plasma und Gewebe betrachtet, die durch Blei gehemmt werden könnte. Das entspräche dem umgekehrten Mechanismus, den URBANOWICZ u. Mitarb. 1969 für die Erklärung der von ihnen gefundenen erhöhten 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung bei Blei-exponierten annahmen, nämlich eine durch Blei gesteigerte MAO-Aktivität. Da es verschiedene MAO mit unterschiedlicher Spezifität für bestimmte Substrate gibt, können natürlich beide Hypothesen zutreffen. Eine echte Steigerung einer Enzymaktivität durch Blei stößt z.Zt. allerdings noch auf erhebliche Vorstellungsschwierigkeiten (DE BRUIN 1971). Da auch oxydiertes Glutathione ein Cofaktor der oxidativen Desaminierung des Aminoacetons zu Methylglyoxal ist, könnte durch Blei eine Hemmung dieser Reaktion auch auf der Stufe des Glutathions erzeugt werden. Außer einem Block im Aminoacetone-Zyklus könnte auch eine Hemmung des 5-ALA-Abbaus im SHEMIN-Zyklus für eine gesteigerte Synthese von Aminoacetone verantwortlich sein. Ein verminderter Übergang von 5-ALA zu 4,5-Dioxovaleriansäure wurde von KISSEL u. Mitarb. 1969 für die Bleivergiftung und die AIP wahrscheinlich gemacht. Eine primäre Störung des Aminoacetone-Zyklus bei der AIP, wie sie in der Hypothese von DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962 vermutet wurde, konnte bis heute nicht nachgewiesen werden. Insgesamt ist eine pathogenetische Bedeutung des Aminoacetone-Zyklus aus diesen Befunden weder für die AIP noch für die Bleivergiftung abzuleiten.

5.4.2. Der SHEMIN-Zyklus und seine Beziehung zur Purin-synthese

Bereits im Abschnitt 3.1. wurde über die Funktion des SHEMIN-Zyklus berichtet. Wie der Aminoaceton-Zyklus kann er als ein Abbauweg des Glycins angesehen werden. Die quantitative Bedeutung ist jedoch für beide unter normalen und pathologischen Bedingungen noch sehr umstritten.

Die bei DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962 vermutete kompensatorische Überbenutzung dieses Stoffwechselweges mit der Folge einer vermehrten 5-ALA-Bildung und der Porphyriegenese konnte weder im Tierexperiment noch beim Menschen bestätigt werden. TSCHUDY u. Mitarb. 1962 fanden bei tierexperimenteller Porphyrrie keine signifikanten Veränderungen im Succinat-Glycin-Zyklus. Nach den interessanten Untersuchungen von KISSEL u. Mitarb. 1969 kann im Gegenteil sogar angenommen werden, daß sowohl bei der PbV als auch bei der AIP beim Menschen eine Verwertungsstörung der 5-ALA im SHEMIN-Zyklus im Sinne einer Hemmung des Übergangs zur 4,5-Dioxovaleriansäure vorliegt. Diese Befunde lassen am ehesten an eine Hemmung der 5-ALA-Transaminase denken, die bei der PbV und AIP den gesteigerten Anstau von 5-ALA begünstigen könnte. Eine Störung der oxidativen Desaminierung der 5-ALA wäre die alternative Erklärungsmöglichkeit (LABBE u. Mitarb. 1955). Sie wäre vergleichbar mit der von MEO u. Mitarb. 1964 vermuteten Störung der oxidativen Desaminierung des Aminoacetons im Aminoaceton-Zyklus.- Da die Bedeutung des SHEMIN- Zyklus für den normalen Stoffwechsel noch nicht abschätzbar ist, können aus diesen Befunden derzeit keine Rückschlüsse auf den Krankheitsprozess gezogen werden.- In dieser Hinsicht vielleicht interessanter ist die unmittelbare Beziehung, die zwischen dem SHEMIN-Zyklus und der Purinsynthese besteht. Purinderivate sind wesentliche Bestandteile der Nukleinsäuren und der "energie-reichen" Phosphate ATP, GTP und anderer. Zu der Synthese der Purinkörper sind an zwei Stellen (C 2, C 8) Cl-Kohlenstoff-einheiten notwendig, die zum großen Teil aus dem 5-ALA-Abbau des Succinat-Glycin-Zyklus stammen sollen (SHEMIN u. Mitarb. 1955). Eine gesteigerte Porphyrinsynthese sollte daher zu einer verminderten Purinbildung führen. Diese Annahme wurde durch die Befunde von LABBE u. Mitarb. 1955 bei experimenteller Porphyrrie an Hühnernembryonen gestützt. Nach den Vorstellungen von GAJDOS u. GAJDOS-TÖRÖK 1963 können die Purine ebenso wie die

Porphyrine als Endprodukt des SHEMIN-Zyklus angesehen werden. Purine und Purinderivate sollten deswegen auch als Repressoren der 5-ALA-S wirksam sein. Eine solche Hemmung konnte von den Autoren in Bakterienkulturen und im Tierexperiment nachgewiesen werden. Auf diesem Konzept basiert auch die Empfehlung zur Therapie der AIP mit 5-Adenosinmonophosphat (GAJDOS u. GAJDOS-TÖRÖK 1961). Diese Therapie soll sich bei Fällen von Bleivergiftung und AIP bewährt haben (IDEL'SON u. Mitarb. 1973). Abgesehen von der - wegen der zahlreichen spontanen Remissionen - schwierigen Beurteilungsmöglichkeit eines Therapie-Erfolges bleibt fraglich, ob er im Sinne einer Hemmung der gesteigerten Porphyrinsynthese oder vielmehr als Substitution eines echten Mangels von Purinkörpern zu deuten ist. Letztere Möglichkeit würde einen gestörten Purinstoffwechsel als primäre Ursache der Porphyrieentstehung darstellen. - Die u.a. von BONSIGNORE u. Mitarb. 1974 vertretene Anschauung, daß es durch Blei über den gestörten Stoffwechsel der 5-ALA und möglicherweise einer zusätzlichen Nierenschädigung zur verstärkten Synthese von Purinen bzw. zur Retention von Harnsäure mit nachfolgender Gicht kommen könnte, wäre nicht mit den obenerwähnten Befunden von KISSEL u. Mitarb. 1969 zu vereinbaren. Danach müßte ja die anscheinend gestörte Verwertung der 5-ALA im SHEMIN-Zyklus eher zu einer Verminderung der Purinsynthese und damit des Harnsäurespiegels führen. Zur Abklärung dieses Problems sollte - außer den bereits von BONSIGNORE u. Mitarb. 1974 durchgeführten einfachen Stoffwechseluntersuchungen - auch radioisotopisch der 5-ALA- und Harnsäure-turnover von bleiexponierten Personen mit Gichtsymptomatik im Vergleich zu normalen Gichtpatienten bestimmt werden.

Weitere interessante Aspekte des Purinstoffwechsels, insbesondere der "energiereichen" Phosphate stehen im Zusammenhang mit der Endoxidation und Atmungskettenphosphorylierung und sollen an entsprechender Stelle (Kap. 5.4.4.) behandelt werden.

5.4.3. Der Citratzyklus und der Dicarbonsäurestoffwechsel

Wie bereits im Abschnitt 3.1. ausgeführt, steht die Porphyrinsynthese - verknüpft über den Succinat-Glycin-Zyklus - in enger Beziehung zum Citratzyklus. Man könnte deshalb Störungen dieses wichtigen Stoffwechselzyklus als Ursache oder Folge einer Porphyrin-

stoffwechselstörung vermuten. Solche ließen sich bei experimenteller Porphyrie bisher jedoch nicht nachweisen (TSCHUDY u. Mitarb. 1962), auch bei der AIP soll er quantitativ normal ablaufen (HAINING u. LABBE 1967). Für die PbV wird eine Hemmung der Succinatdehydrogenase diskutiert (KOEPE u. MILLER 1970), quantitative Störungen des Citratzyklus wurden bisher jedoch nicht beschrieben und nur von MONCRIEFF u. Mitarb. 1964 vermutet (Kap 5.3.2.). Das formalpathogenetische Konzept der AIP von LUDWIG 1965 basiert allerdings weitgehend auf der Annahme von Störungen des Citratzyklus bzw. der in unmittelbarer Nachbarschaft ablaufenden Atmungskette, ebenso das noch zu diskutierende Modell von LABBE 1967 (Kap. 5.5.1.).

LUDWIG vertrat 1965 die Auffassung, daß durch eine Hemmung der Succinatoxidation - etwa durch kompetitive Hemmung der Succinatdehydrogenase (SDH) durch den Malonsäureanteil von Barbituraten - mehr Succinyl-CoA der Porphyrinsynthese zugeführt würde. Im Tierversuch konnte er sowohl durch Malonsäure als auch Maleinsäure - beides potente Hemmstoffe der SDH - eine vermehrte Porphyrinausscheidung erzeugen. Seiner Ansicht nach sollten Uro- und Coproporphyrin nach Art eines Circulus vitiosus die Hemmung der SDH noch verstärken und die Stoffwechselverhältnisse weiter verschlechtern. Zumindest letztere Auffassung muß aufgrund der Zellkompartimentierung als unwahrscheinlich erscheinen, da die Bildung dieser Porphyrine im Cytoplasma und nicht in den Mitochondrien erfolgt, wo der Citratzyklus abläuft. Unklar bleibt bei dieser pathogenetischen Vorstellung der AIP auch die Erklärung der spezifischen Störungen in der Leber und der Entstehung der Symptome. Für die PbV könnte man, wie oben erwähnt, ein nahezu analoges Schema postulieren, da es sich bei dem diskutierten Enzym als Redoxsystem um ein bleisensitives System handelt (KAO u. FORBES 1973). LABBE 1967 nahm u.a. auch eine Hemmung der Succinatdehydrogenase als primäre Störung der AIP an, jedoch über eine verminderte Oxidation der für die SDH-Reaktion notwendigen Redoxäquivalente $FADH_2$. Während die Hypothese von LUDWIG 1965 die Annahme einer verstärkten Succinatsynthese über den bereits erwähnten (Kap. 5.3.2.) reduktiven Weg der Succinatbildung nicht zuläßt, ist es nach der Theorie von LABBE 1967 dagegen denkbar, daß ein erhöhtes Angebot von Redoxäquivalenten zu einem vermehrten

Beschreiten des reduktiven Anteils des Citratzyklus zum Succinat und damit zu einer gesteigerten Porphyrinsynthese führen könnte. Dieser sogenannte Dicarbonsäurestoffwechselweg könnte also vermehrt ablaufen, ohne daß der quantitative Ablauf des Citratzyklus dadurch beeinflußt werden müßte. Nach den Angaben von LABBE 1967 soll das für die Bildung von Succinyl-CoA notwendige Enzym Succinyl-CoA-Synthetase bei tierexperimenteller Porphyrie schon erheblich früher als die 5-ALA-S induziert werden. Fraglich bleibt bei dieser Anschauung allerdings, ob das quantitative Verhältnis zwischen der notwendigen Atmungshemmung und der daraus resultierenden Porphyrinstoffwechselvermehrung geeignet ist, die bestehenden Veränderungen zu erklären. Experimentelle Untersuchungen auf diesem Gebiet sind schwierig und noch sehr spärlich.

5.4.4. Die Endoxidation und die oxidative Phosphorylierung

In enger Beziehung zum Citratzyklus und zum übrigen Intermediärstoffwechsel steht die schon im Kap. 5.4.2. erwähnte Endoxidation. Sie dient insbesondere zur Erhaltung des zellulären Redoxgleichgewichts und Energieniveaus. Wie die Atmungskette für den Intermediärstoffwechsel ist auch dieser als Substratlieferant für ihren Ablauf notwendig. Von zahlreichen porphyrinogenen Substanzen, insbesondere Barbituraten ist nun bekannt, daß sie den Elektronentransport in den Mitochondrien und damit auch die oxidative Phosphorylierung hemmen (LABBE 1967). Dieser Vorgang müßte zu einer verminderten ATP-Bildung führen und zu einem Anstau von Reduktionsäquivalenten NADH_2 . Ein solcher Anstieg von NADH_2 wird in den Mitochondrien von Zellen unter aeroben Bedingungen durch das Barbiturat Amytal tatsächlich erzeugt (KOHEN 1963). Bei experimenteller Porphyrie wurde eine Erhöhung des NADH_2/NAD -Verhältnisses nicht von allen Untersuchern bestätigt. SLATER u. ZIELGER 1966 fanden keine Veränderungen, GAJDOS u. Mitarb. 1966 dagegen tatsächlich eine Erhöhung dieses Verhältnisses in der Rattenleber. Bei experimenteller Bleivergiftung konnten GAJDOS u. GAJDOS-TÖRÖK 1971 jedoch ebenfalls keine Veränderungen dieses Quotienten finden. Die Stoffwechseluntersuchungen von JOUBERT u. Mitarb. 1963 an Patienten mit Porphyria cutanea tarda sprechen auch für einen funktionellen Mangel im mitochondrialen Energietransportsystem im Sinne einer defekten NADH_2 -Oxidation. Die Tatsache, daß nicht alle NADH_2 -Oxidasehemmstoffe auch Porphyrinogene sind, erklärte LABBE 1967 durch unterschiedliche Verteilung und Ausscheidung, zu schnelle Entgiftung und zu geringe Hemmwirkung einiger dieser

Substanzen in vivo.- Auch Hemmstoffe der ATP-Synthese, wie Orotsäure, 6-Mercaptopurin und andere, wurden als porphyrinogene Substanzen identifiziert (GAJDOS 1966). Wie LABBE 1967 jedoch betonte, würde ein Mangel an phosphorylierbarem ADP auch wiederum zu einer Hemmung der Atmungskette führen. Einen interessanten Aspekt bietet in diesem Zusammenhang die Hypothese von BACH 1961, daß durch Purine die Lipidoxidation katalysiert und so ein "Bypass" für die NADH_2 -Oxidation zur Gewinnung von ATP geschaffen würde. Dagegen wäre allerdings einzuwenden, daß die beim Fettsäureabbau entstehenden Redoxäquivalente NADH_2 ebenfalls über die Atmungskette oxidiert werden müssen. Die Annahme ist also nur haltbar, wenn man unterstellt, daß die Endoxidation der Redoxäquivalente aus dem Fettsäureabbau in einem von der Atmungskette getrennten Kompartiment abläuft.- DE MATTEIS 1967 konnte zeigen, daß das Verhältnis des intrazellulären ATP/AMP in der Leber durch viele porphyrinogene Substanzen zugunsten des AMP verschoben wird. Eine derartige Veränderung des ATP/AMP-Quotienten kann jedoch nach Angaben desselben Autors auch ohne porphyrinogene Wirkung auftreten, so daß diesem Befund wohl geringere Bedeutung zukommt.- Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen kann es bis heute nicht als gesichert gelten, daß eine gestörte Oxidation und ATP-Synthese die primäre Ursache der Entstehung einer Porphyrie sind.

5.4.5. Die Glykolyse

Als Pasteureffekt wird die regulative Verknüpfung der Glykolyse mit der Atmung bezeichnet. Eine erhöhte Atmungsaktivität führt zu einer Hemmung der Glykolyse, eine verminderte - z.B. durch Anaerobiose - dagegen zu einer Aktivierung. Als Regulativ wird heute die Quantität der NADH_2 -Oxidation und damit der ATP-Bildung betrachtet. Eine gesteigerte ATP-Bildung führt zu einer Hemmung der Schlüsselenzyme der Glykolyse, der Phosphofruktokinase und der Pyruvatkinase. Die Phosphoglyceratkinase und die Pyruvatkinase benötigen die Anwesenheit von ADP zum Ablauf der Substratkettenphosphorylierung. Bei vermindertem ATP-Angebot entfällt dieser Hemmungsmechanismus auf die Glykolyse. In vitro Experimente an Zellkulturen und Organen von Tieren in experimenteller Porphyrie zeigten tatsächlich eine erhöhte Lactatbildung (LABBE 1967). Da Lactat und Pyruvat im Gleichgewicht miteinander stehen, wäre die Erhöhung des Serumpyruvatspiegels, wie er bereits von HIERONS 1957 beschrieben wurde, und auch der geschilderte erhöhte Dicarbonsäurestoffwechsel auf eine gesteigerte Glykolyseaktivität zurückzuführen.

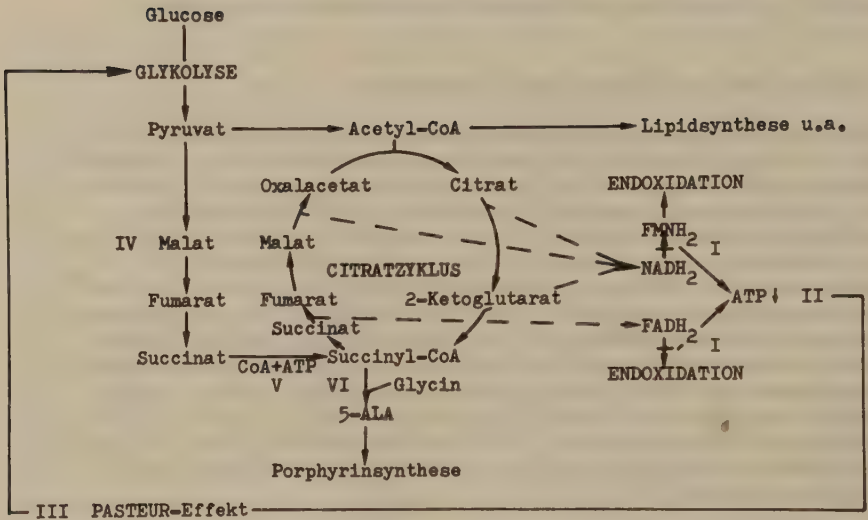
Ein Mangel an ATP könnte durch verminderte Gluconeogenese natürlich dieselben Stoffwechseleränderungen bewirken.

5.4.6. Das zelluläre Entgiftungssystem

Von zahlreichen porphyrinogenen Substanzen ist bekannt, daß sie das Entgiftungssystem der Leber stark induzieren. Besondere Bedeutung besitzt hierbei das Cytochrom P₄₅₀, das als Cofaktor von Steroid- und Fremdstoffhydroxylasen wirkt. Eine überschießende Porphyrinbildung durch Induktion dieses Cytochroms als Auslöser einer Porphyrie, wie es GRANICK vermutete, erschien LABBE 1967 nur schwer haltbar, da eine Korrelation zwischen porphyrinogener Potenz und Induktion der mikrosomalen Enzyme durch porphyrinogene Substanzen nicht besteht (MARVER 1966). Einerseits induzieren nämlich nicht alle porphyrinogenen Substanzen das Entgiftungssystem, andererseits gibt es auch Substanzen, die zwar das Entgiftungssystem induzieren, nicht aber porphyrinogen wirken. Eine Interferenz des Bleis mit dem zellulären Entgiftungssystem ist bisher nicht bekannt und unwahrscheinlich.

5.5.1. Die Hypothese zur Pathogenese der akuten intermittierenden Porphyrie von LABBE 1967

Aufbauend auf einem Großteil der im Kap. 5.3. dargestellten Einzelsysteme kam LABBE 1967 zu seinem pathogenetischen Modell der AIP, das hier stichpunktartig wiedergegeben ist (Schema 10 und Erläuterungen):



Schema 10: Darstellung der Hypothese von LABBE 1967 nach den Angaben des Autors (die römischen Zahlen entsprechen den pathogenetischen Schritten in den Erläuterungen)

Erläuterungen:

- I. Als Grundprinzip der AIP nahm LABBE 1967 eine verminderte mitochondriale NADH₂- oder auch FADH₂-Oxidation an. Diese wird auf dem Boden eines dominant vererbten Defektes von Strukturproteinen oder katalytischen Proteinen der Mitochondrien durch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber porphyrinogenen Substanzen ausgelöst.
- II. Die verminderte zelluläre Oxidation führt zu einem Mangel an ATP.
- III. Dieser soll eine Steigerung der Glykolyse bewirken (PASTEUR-Effekt).

- IV. Das dabei vermehrt gebildete Pyruvat wird - getrennt vom Citratzyklus - reduktiv zu Succinat umgewandelt.
- V. Die Succinyl-CoA-Synthetase wird aktiviert.
- VI. Succinyl-CoA ist Substrat der Porphyrinsynthese und soll als Derepressor der 5-ALA-S wirken.

Alle anderen Stoffwechselveränderungen bei der AIP sind, ebenso wie die gesteigerte Porphyrinsynthese, nach LABBE 1967 als sekundäre Folgen der zentralen Atmungshemmung aufzufassen. Wie im Schema 10 und den Erläuterungen dargestellt, bezog LABBE 1967 die bei der AIP gefundenen Stoffwechselveränderungen im wesentlichen auf eine gestörte Zelloxidation. Dabei bleiben viele Fragen offen, die im folgenden diskutiert werden sollen.- Von dem Autor wurde z.B. eine Erklärung der Symptomatik nicht versucht. Die Porphyrine selbst oder ihre Vorstufen wurden - wegen der häufig zu beobachtenden zeitlichen und quantitativen Dissoziation zwischen ihren Ausscheidungsmengen und der klinischen Symptomatik - als Auslöser der Symptome abgelehnt. Vermutlich sollen auch die Krankheitserscheinungen direkter Ausdruck einer gestörten Mitochondrienfunktion sein, ein bei dem fast ausschließlich oxidativen Stoffwechsel des Nervensystems durchaus denkbarer Vorgang. Damit wird aber wie bei DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962 (Kap. 5.3.1.) unterstellt, daß es sich bei der AIP um eine generalisierte, d.h. den ganzen Körper oder wenigstens auch das Nervensystem betreffende Stoffwechselkrankheit handeln müßte. Der Beweis dafür steht bis jetzt allerdings aus. Diese Vermutung hat nur insofern Berechtigung, da es als ungewöhnlich anzusehen wäre, wenn die AIP als Erbkrankheit primär nur ein System, nämlich die Leber beträfe.- Ferner bleibt problematisch, wie das Verhältnis der Pathogenese der AIP zu der der anderen hepatischen Porphyrien zu interpretieren ist.

Es wurde schon oben (Kap. 5.4.4.) darauf hingewiesen, daß auch JOUBERT u. Mitarb. 1963 für die formale Pathogenese der Porphyria cutanea tarda einen gestörten Energiestoffwechsel verantwortlich machten. Da die cutanen Porphyrien jedoch in der Regel ohne die für die AIP typischen neuropsychiatrischen und abdominellen Erscheinungen ablaufen, müßten für die Pathogenese der AIP zusätzliche Annahmen gemacht werden. Mittlerweile ist es auch bekannt (Kap.3.4.), daß eine Erhöhung der 5-ALA-Synthese allein das Ausscheidungsmuster der Porphyrine, das bei der AIP gefunden wird, nicht zu erklären vermag. Vielmehr wird von vielen Forschern heute die verminderte Aktivität der Uroporphyrinogen I-Synthetase in den Mittelpunkt der Betrachtung gestellt (STRAND u. Mitarb. 1972). Diese wäre nach dem pathogenetischen Konzept von LABBE 1967 kaum zu erklären, es sei denn, daß die Vermutung von GORECZKY u. ROTH 1969 zutrifft, daß dieses Enzym erst sekundär durch die vermehrt synthetisierte 5-ALA gehemmt wird. Auch der von JUTZLER u. Mitarb. 1964 berichtete Erfolg in der Behandlung der AIP mit Hilfe der extrakorporalen Hämodialyse spricht gegen eine primär strukturelle Störung im Sinne LABBEs und für eine humorale Genese der für die AIP typischen Symptome.- Im einzelnen können noch folgende Bedenken gegen das Konzept von LABBE 1967 hervorgebracht werden:

1. Ein durch die Hemmung der Atmungskette hervorgerufener ATP-Mangel sollte außer dem Nervensystem vor allem auch die Herzfunktion in Mitleidenschaft ziehen, ein Ereignis, das bisher nicht als eine zentrale Komplikation von AIP galt (RIDLEY 1969).
2. Eine erhöhte Lipogenese würde ein genügendes Angebot an ATP voraussetzen. Dies könnte nur zu einem kleinen Teil aus der Glykolyse stammen. Auch die Hypothese, daß über die Succinatdehydrogenase-Reaktion in der Atmungskette kompensatorisch vermehrt ATP gebildet werden könnte, bleibt ebenso unverständlich wie die Annahme, daß der oxidative Abbau von freien Fettsäuren über einen Teil der Atmungskette zu einer Verbesserung des gestörten NADH_2/NAD -Verhältnisses und der ATP-Bildung beitragen könnte (Kap. 5.3.4.).

3. Die vermehrte Succinatsynthese via Dicarbonsäurestoffwechsel setzt schließlich eine ebenfalls nicht bewiesene Kompartimentierung innerhalb der Mitochondrien voraus. Andererseits würde eine Konkurrenz insbesondere der Succinatdehydrogenase und der Succinyl-CoA-Synthetase um Succinat auftreten. Die bei experimenteller Porphyrie induziert gefundene Succinyl-CoA-Synthetase benötigt, wie die Bildung aller CoA-Verbindungen, außerdem ebenfalls Energie in Form von ATP. Dieser Umstand macht es zweifelhaft, ob die Succinyl-CoA-Synthetase-Reaktion unter dem vorausgesetzten ATP-Mangelzustand vermehrt ablaufen kann.
4. Auch ist die Feststellung von DE MATTEIS 1967 zu berücksichtigen, daß durchaus nicht alle Substanzen porphyrinogen wirken, die eine Verminderung des zellulären ATP-Niveaus hervorrufen.

Die Annahme einer gestörten Endoxidation und einer verminderten ATP-Synthese als Ursache der AIP ist noch sehr spekulativ. Eine Hemmung der Succinatdehydrogenase durch porphyrinogene Substanzen im Sinne von LUDWIG 1965 oder ein Mangel dieses Enzyms könnte ebenfalls zu einer verminderten ATP-Bildung und einer verminderten Glykolyse, nicht aber zu einer verminderten NADH_2 -Oxidation führen. Die Porphyrinbildung wäre sehr plausibel aufgrund des Rückstaus im Citratzyklus, eine vermehrte Bildung von Lipiden könnte als Überlastungsfolge des Citratzyklus gedeutet werden, d.h. als Verwertungsstörung des Acetyl-CoA. Auch das vermehrte Beschreiten des reduktiven Dicarbonsäurestoffwechselweges zu Succinat wäre unter diesen Umständen denkbar. Keine dieser Veränderungen würde jedoch - wie auch die Theorie von LABBE 1967 - eine Erklärung der Symptome bieten. - Es ist ein sehr interessanter Befund von LABBE 1967, daß bei experimenteller Porphyrie die Induktion der Succinyl-CoA-Synthetase weit eher erfolgt als die der 5-ALA-S. Die Substratinduktion der 5-ALA-S durch Succinyl-CoA ist ein völlig neuer Gesichtspunkt, der an Biopsie- oder Autopsiematerial der Leber von Patienten mit AIP nachgeprüft werden müßte.

Ein positiver Befund würde den Porphyrinstoffwechsel noch näher mit zentralen Stoffwechselvorgängen verbinden. Allerdings ließen sich durch die alleinige Annahme einer Störung der Succinat-dehydrogenase weder die Symptome, noch die Porphyrinstoffwechselstörungen der AIP direkt erklären.- Nicht befriedigend nach dem Modell von LABBE 1967 kann man auch die günstige Wirkung von Glucose auf das Krankheitsbild deuten. Nimmt man nicht eine Repression der 5-ALA-S durch Glucose an, wie sie TSCHUDY u. Mitarb. 1965 zeigen konnten, dann könnte der Glucoseabbau zwar zu einer Verbesserung des Intermediärstoffwechsels und der Gewinnung von ATP beitragen, nicht jedoch zu einer Normalisierung der gestörten Porphyrinsynthese.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Hypothese von LABBE 1967 trotz mancher Unklarheiten möglicherweise viele richtige Ansatzpunkte enthält. Eine Erklärung der Symptomatik durch eine gestörte Atmung mit verminderter ATP-Synthese ist nach der gegenwärtigen Kenntnis des Krankheitsbildes jedoch problematisch. Für die Erklärung der Genese anderer Porphyrrien ohne Beteiligung des Nervensystems müßten viele zusätzliche Annahmen gemacht werden. Zu kritisieren ist auch, daß sich der größte Teil der Befunde, auf die sich die Theorie von LABBE 1967 stützt, auf Tierexperimente bezieht.

Zur Zeit wäre es nur mit äußerst diffizilen Methoden möglich, die Theorie von LABBE 1967 beim Menschen zu beweisen oder zu widerlegen. So ist es vermutlich auch zu erklären, daß der Auffassung des Autors bis heute kein experimentelles Material entgegengehalten werden konnte (BONKOWSKY u. Mitarb. 1971).

5.5.2. Beziehungen der Theorie von LABBE 1967 zur Bleivergiftung

Die direkten Angriffspunkte des Bleis im Porphyrinstoffwechsel können als gesichert angesehen werden. Dennoch sollen hier einige Punkte diskutiert werden, die dem Blei zusätzlich eine ähnliche Rolle zukommen lassen könnten, wie sie von LABBE 1967 als zugrunde liegende Störung der AIP vermutet wurden. Es gibt einige Hinweise dafür, daß Blei in die Endoxidation und die oxidative Phosphorylierung eingreift, jedoch existieren nur wenige gesicherte Befunde. Die Aussage von GORECZKY u. ROTH 1969, "daß infolge der gestörten Hämsynthese entstehende Metaboliten, bzw. die durch diese bedingte biologische Oxidationsstörung bei der PbV und der AIP eine entscheidende Rolle spielen", beruht allerdings auf einer Fehlinterpretation der Theorie von LABBE 1967. LANG u. FINGERHUT 1958 fanden eine Anreicherung von ^{210}Pb in den Mitochondrien von Kaninchenorganen. Die Autoren schlossen daraus auf einen möglichen Einfluß des Bleis auf den Intermediärstoffwechsel und die zelluläre Energiegewinnung. Nach KOEPPE u. MILLER 1970 soll die NADH_2 -Oxidation in den Mitochondrien von Weizen durch Blei beschleunigt werden. Bei tierexperimenteller PbV fanden GAJDOS u. GAJDOS-TÖRÖK 1971 keine Änderung des NAD/NADH_2 -Verhältnisses, so daß eine stärkere Störung der Endoxidation durch Blei beim Tier nicht zu vermuten ist. Dennoch erscheint eine Hemmung dehydrogenisierender Enzyme, die Sulfhydrylgruppen enthalten, wegen der hohen Affinität des Bleis zu diesen funktionellen Gruppen durchaus wahrscheinlich. Auch die Befunde von DOLOWITZ u. Mitarb. 1937 u. MAKASHEV u. Mitarb. 1967 sprechen für einen derartigen Effekt des Bleis.

Ebenfalls in Richtung einer gestörten zellulären Atmung müssen die Hypothesen hinzielen, die sich mit der angeblichen Wirksamkeit von Nicotinsäurenukleotiden in der Therapie von Symptomen und der Verhütung einer Porphyrie bei der PbV befassen.

Durch hohe Dosen von NAD sollen sich bei tierexperimenteller PbV die Porphyrinausscheidung, die Entwicklung einer Anämie und sogar die Bleiausscheidung vermindern lassen (zit. DE BRUIN 1971). Dagegen konnten KAO u. FORBES 1973 keinen signifikanten Einfluß von Nicotinsäure auf diese Parameter einer Bleiintoxikation feststellen. Von der Verhütung einer tierexperimentellen Porphyrie durch gleichzeitige Gabe von Nicotinsäure zusammen mit der porphyrinogenen Substanz berichteten PINELLI u. FARULLI 1972. Eine therapeutische Wirksamkeit von Nicotinsäure oder Nicotinsäurenucleotiden auf die AIP konnte bisher anscheinend nicht beobachtet werden. Nicotinsäure könnte im übrigen auch allein durch ihren vasodilatatorischen Effekt günstig auf einige Symptome der PbV und der AIP wirken. Noch weitgehend unbekannt sind die Zusammenhänge, die zwischen dem Nicotinsäure- und dem Porphyrinstoffwechsel bestehen. Auf eine erhöhte Porphyrinausscheidung bei der Pellagra, einer Nicotinsäure-Mangelkrankheit, wies BRUGSCH 1948 hin. Die neuropsychiatrischen Symptome, die durch einen Mangel von Nicotinsäure hervorgerufen werden, sind jedoch in keiner Weise denen einer PbV oder der AIP vergleichbar. Die von SCHIELE u. Mitarb. 1974a diskutierte, sekundär durch Blei verursachte Störung des Tryptophanstoffwechsels spricht für eine entfernte Beziehung zwischen dem Porphyrin- und dem Tryptophanstoffwechsel, von dem die Nicotinsäure ein Endprodukt ist. Die endogene Nicotinsäuresynthese liefert einen erheblichen Teil der vom Körper benötigten Menge. Die erwogene Hemmung des Hämenzyms Tryptophanpyrrolase durch bei der PbV vermehrt anfallende freie, nicht eisenhaltige Porphyrine, könnte durch Nicotinsäure, die selbst allerdings ein Inhibitor der Tryptophanpyrrolase ist, wenigstens teilweise kompensiert werden. Dies könnte sich möglicherweise günstig auf einige Symptome der PbV auswirken, kaum aber auf den Porphyrinstoffwechsel. Die Erklärung der Symptomatik der PbV auf dem Boden einer Tryptophanstoffwechselstörung wurde von SCHIELE u. Mitarb. 1974a wegen der geringen bisher beobachteten Veränderungen der Tryptophanmetaboliten im Urin für unwahrscheinlich gehalten. Auch GERBER u. Mitarb. 1972 und SIMONS 1971 fanden im Gehirn von Tieren bei experimenteller PbV, bzw. experimenteller Porphyrie nur geringe Störungen des Tryptophanstoffwechsels. Die direkte Übertragung der Hypothese von SCHIELE u. Mitarb. 1974 auf die Verhältnisse der AIP ist wegen des weitgehenden Fehlens von freien Porphyrinen bei dieser Krankheit nicht möglich.

Tierexperimentell belegt ist die Hemmung der Succinatdehydrogenase (SDH) durch Blei (CARDONA u. Mitarb. 1971). Eine Hemmung der SDH sollte wiederum zu Störungen des Citratzyklus, des Intermediärstoffwechsels und der Zellatmung führen. Die erhöhten Serumpyruvatwerte, von denen MONCRIEFF u. Mitarb. 1964 bei einigen bleiexponierten Kindern nach oraler Glucosebelastung berichteten, wurden von diesen Autoren auf eine Störung des Citratzyklus zurückgeführt. Wie schon erwähnt, wäre sie auch mit einer durch Blei verursachten Hemmung der Pyruvatdecarboxylierung erklärbar (Kap. 5.3.2.).

Zusammenfassend sind für die beiden betrachteten Krankheitsbilder in Anlehnung an die Theorie von LABBE 1967 folgende Mechanismen denkbar: Während bei der AIP das NADH₂-Oxidase-System betroffen ist, könnte das Succinatdehydrogenase-System einen primären Angriffspunkt des Bleis darstellen. Beide Mechanismen führen nach den Vorstellungen von LABBE 1967 zu einer Porphyrie. Von den zahlreichen Konsequenzen, die sich aus dieser Annahme ergeben, können nur einige angeführt werden:

1. Wesentliche durch Blei induzierte Stoffwechselveränderungen finden sich im latenten Stadium, d.h. kompensiert, vielleicht schon bei Blutbleikonzentrationen, die bisher noch als tolerabel angesehen wurden.
2. Da es sich dabei - anders als bei der Porphyrinsynthese - um fundamentale Stoffwechselwirkungen handeln würde, würden sich daraus schwerwiegende pathologische Konsequenzen ergeben, die insbesondere empfindliche Organsysteme, z.B. das Gehirn in seiner Entwicklung und die Keimzellbildung betreffen könnten. Die Annahme einer mutagenen oder kanzerogenen Wirksamkeit von Blei wird nur von wenigen Autoren geteilt, sie stützt sich allein auf Tierexperimente (DUKES 1961; FERM u. FERM 1971). Auch die Annahme eines Zusammenhanges zwischen Tumorgenese und gestörter Zelloxidation (SCHLITTER 1974) ist bisher nicht mehr als eine Arbeitshypothese. Ein vermehrtes Auftreten maligner Tumoren bei Patienten mit AIP ist nach GOLDBERG 1971 nicht zu beobachten.

3. Die besondere Empfindlichkeit von Patienten mit AIP gegenüber Blei, wie sie von WETTERBERG 1966 beobachtet wurde, spricht für den oben diskutierten Mechanismus. Unklar bleibt dabei jedoch, ob dieser oder vielmehr der gestörte Porphyrinstoffwechsel für die Entstehung der Symptomatik wesentlicher ist. Für eine vorzügliche Bedeutung des Porphyrinstoffwechsels in der Pathogenese der akuten Porphyrien spräche der Nachweis, daß auch andere hepatische Porphyrien mit rein cutaner Symptomatik unter Bleibelastung mit einer akuten Manifestation exazerbieren.

Die in den folgenden Kapiteln (5.6.-5.9.) diskutierten Hypothesen stehen alle in engem Zusammenhang mit den Störungen des Porphyrinstoffwechsels. Obwohl sie ursprünglich für die AIP aufgestellt wurden, sind sie unmittelbar auch auf die PbV anwendbar. Die Theorie von LABBE 1967, die vor allem eine Erklärung der Porphyrinstoffwechselstörung bei der AIP anstrebte, wird durch diese Hypothesen, die lediglich eine Klärung der klinischen Symptomatik versuchten, nicht beeinträchtigt.

5.6. Das pathogenetische Modell der akuten intermittierenden Porphyrie von CAVANAGH u. RIDLEY 1967

Noch 1965 vertraten CAVANAGH u. MELICK die Meinung, daß die Nervenläsionen bei der AIP durch eine Störung des zellulären Energietransportes im Sinne der Hypothese von DE MATTEIS u. RIMINGTON 1962 befriedigend erklärt werden. Dagegen bezogen CAVANAGH u. RIDLEY 1967 die Störungen des Nervensystems auf einen Mangel an Vitamin B₆. Diese Theorie geht im wesentlichen auf die Arbeiten von ELDER u. MENGEL 1966 zurück. Diese stellten - wie schon PETERS u. Mitarb. 1958 - bei einer Patientin mit AIP im symptomfreien Intervall einen latenten Vitamin B₆-Mangel fest.

Dieser ließ sich anhand einer verminderten Pyridinsäureausscheidung, einem Abfall der Blutlymphozyten und einer Erhöhung der Kynurenin- und Xanthurensäureausscheidung nach Tryptophanbelastung objektivieren. Die Autoren vermuteten, daß dieser latente Vitamin B₆-Mangel durch einen erhöhten Bedarf und Verbrauch des Vitamins für die Porphyrinsynthese erklärbar wäre. Ferner wiesen sie darauf hin, daß sich dieser Mangel auch relativ isoliert auswirken könnte, da die 5-ALA-S intramitochondrial gelegen ist, während etwa das Tryptophan abbauende Enzymsystem dem cytoplasmatischen Raum angehört. ELDER u. MENGEL 1966 kamen aufgrund ihrer Befunde zusammenfassend zu folgenden Vermutungen:

- I. Das Vitamin B₆ ist als Pyridoxalphosphat essentieller Bestandteil der 5-ALA-S und wird daher bei der AIP vermehrt verbraucht.
- II. Die Symptome des Vitamin B₆-Mangels ähneln denen der AIP (WALDENSTRÖM 1957). Ähnliche Erscheinungen werden durch INH-Gabe oder einer Therapie mit D-Penicillamin hervorgerufen, die zum Teil ebenfalls auf einem Vitamin B₆-Mangel bzw. Antagonismus beruhen.
- III. Da eine neurotoxische Wirkung von 5-ALA und PBG unbewiesen ist, hielten sie es für wahrscheinlich, daß die Veränderungen im Nervensystem aufgrund eines Vitamin B₆-Mangels entstehen und so die Symptome der AIP verursachen. Ferner konnten die Autoren zeigen, daß ein experimentell erzeugter Pyridoxinmangel bei einem Patienten mit AIP eine Verringerung der Ausscheidung der Porphyrinvorstufen 5-ALA und PBG mit sich bringt.-

Im wesentlichen auf diesen Befunden baut auch die Hypothese von CAVANAGH u. RIDLEY 1967 auf. Diese Autoren begründeten ihre Hypothese außerdem noch histologisch, indem sie bei Ratten durch INH, das die Bildung von Pyridoxalphosphat verhindert, dasselbe Verteilungsmuster der nervalen Läsionen reproduzieren konnten, wie sie es in vier

Fällen von AIP autopsisch beobachteten. Darüber hinaus vermuteten sie - ähnlich wie PETERS u. Mitarb. 1958 (Kap. 5.2.1.) - auch eine Störung des Haushaltes essentieller Spurenelemente, die für die Funktion Vitamin B₆-abhängiger Enzymsysteme notwendig sein sollten. Diese Störung sollte zusammen mit dem erhöhten Verbrauch von Vitamin B₆ die Neuropathologie der AIP erklären. Therapeutisch empfahlen die Autoren daher die Gabe von Vitamin B₆ bei Patienten mit bekannter Porphyrie.

Diese Hypothese vermag die häufig beobachtete Diskrepanz zwischen klinischer Symptomatik und der Ausscheidungsmenge von Porphyrin-vorstufen zu erklären, da sie die klinische Symptomatik als sekundäre Folge der Porphyrinstoffwechselstörung betrachtet. Folgende Fakten machen diese Vorstellung jedoch fragwürdig:

1. Die relativ geringe Menge von überschüssig gebildeter 5-ALA bei Patienten mit AIP steht in keinem Verhältnis zu den noch geringeren notwendigen katalytischen Mengen von Vitamin B₆.
2. Außerdem wäre auch bei anderen Porphyrien, die letztlich alle mit einer erhöhten Synthese von 5-ALA als Zwischenprodukt der Porphyrinsynthese einhergehen, mit der Entstehung eines Vitamin B₆-Mangels, Nervenschädigungen und neurologischen Erscheinungen zu rechnen. Insbesondere findet man bei der PbV zumeist geringere neurologische Erscheinungen trotz erheblich höherer Ausscheidungsmengen von 5-ALA als bei der AIP. Dies wäre im Sinne von CAVANAGH u. RIDLEY 1967 möglicherweise noch darauf zurückzuführen, daß andere Porphyrien und auch die PbV weniger ausgeprägte Störungen des Spurenelementhaushaltes zeigen. Dagegen ist allerdings einzuwenden, daß sich nach PETERS u. Mitarb. 1958 (Kap. 5.2.1.) gerade D-Penicillamin in der Therapie der AIP bewährt hat, das sowohl die Ausscheidung der in Frage kommenden Spurenelemente fördert, als auch selbst einen latenten Vitamin B₆-Mangel erzeugen kann.
3. Ein experimenteller Vitamin B₆-Mangel, wie er von ELDER u. MENGEL 1966 bei einer Patientin mit AIP im symptomfreien Intervall erzeugt wurde, führte zwar nach einiger Zeit zu einer Sehnervenentzündung, nicht aber zu Symptomen, wie

sie für die AIP typisch sind.

4. RIDLEY selbst bezeichnete 1969 die Theorie als unwahrscheinlich, da die für einen Vitamin B₆-Mangel typischen Sensibilitätsstörungen kein Bestandteil des klinischen Bildes der AIP sind. Im übrigen wurden günstige therapeutische Wirkungen dieses Vitamins bei Patienten mit AIP bisher nicht beobachtet (GOLDBERG 1971).

Sichere Zusammenhänge zwischen einer PbV und Störungen des Vitamin B₆-Haushaltes sind nicht bekannt (KAO u. FORBES 1973). Von einem günstigen Einfluß des Vitamin B₆ auf eine experimentelle PbV berichtete POKOTILENKO 1964. Eine direkte Beziehung zwischen der vermehrten 5-ALA-Synthese bei der PbV und einem Vitamin B₆-Mangel im Sinne der Theorie von CAVANAGH u. RIDLEY 1967 ist allerdings nicht anzunehmen, da die 5-ALA-Ausscheidungsmengen bei der PbV trotz geringerer neurologischer Symptomatik meist höher liegen als bei der AIP. Auf die interessanten Aspekte, die sich aus der Annahme einer Beteiligung polyvalenter Ionen an Vitamin B₆-abhängigen Enzymsystemen auch für die PbV ergeben, wurde schon in der Diskussion der Theorie von PETERS u. Mitarb. 1968 eingegangen (Kap. 5.3.2.).-

Aufgrund therapeutischer Mißerfolge in der Behandlung der AIP mit Vitamin B₆ (KOSOWER u. Mitarb. 1968) entwickelten KOSOWER u. Mitarb. 1969 ein pathogenetisches Konzept der AIP, das außer dem Vitamin B₆ auch die Erhöhung der 5-ALA in die Betrachtung einschließt. Damit ließen sich die oben angeführten Widersprüche beseitigen.

5.7. Das pathogenetische Modell der akuten intermittierenden Porphyrrie von KOSOWER u. Mitarb. 1969

Die Theorie von KOSOWER u. Mitarb. 1969 beruht im wesentlichen auf dem Befund der Autoren, daß die Krampfneigung von Tieren mit

experimenteller Porphyrurie bei zusätzlicher Verabreichung des Vitamin B₆-Antagonisten 4-Methoxypyridoxal stark erhöht ist (KOSOWER u. Mitarb. 1968). Die Autoren vermuteten daher einen Zusammenhang zwischen diesem Effekt und der gesteigerten Porphyrinsynthese. In weiteren Untersuchungen fanden KOSOWER u. Mitarb. 1969, daß die Krampfneigung der Tiere auch dann erhöht war, wenn die Umwandlung von 5-ALA in PBG durch Gabe eines Hemmstoffes der 5-ALA-D (Methyl-5-Diazolaevulinsäure) weitgehend verhindert wurde. Daraus schlossen die Autoren, daß nur die 5-ALA als pathogener Faktor in Betracht käme. Allerdings glaubten KOSOWER u. Mitarb. 1969, daß das Verhältnis zwischen der vermehrten 5-ALA-Synthese und der Auslösung der Symptome kein einfaches und direktes ist. Nach ihrer Vorstellung würden von Vitamin B₆ und 5-ALA gebildete Imine an verschiedenen Stellen des Nervensystems in Konkurrenz zu wichtigen Vitamin B₆ abhängigen Enzymsystemen treten. Dabei ginge das Vitamin B₆-5-ALA-Imin eine kovalente Bindung mit 6-Aminogruppen von Lysinresten ein, welche normalerweise einer vorübergehenden Bindung anderer Vitamin B₆-Imine während ihrer katalytischen Umsetzung dienen. Damit wären nach Ansicht der Autoren die Symptome der AIP erklärbar, ferner auch die Unwirksamkeit von Vitamin B₆ in der Therapie und das Mißverhältnis, das häufig zwischen erhöhten 5-ALA-Ausscheidungsmengen und den neurologischen Manifestationen besteht. Die Existenz und Bildung der kurzlebigen Vitamin B₆-5-ALA-Imine in vitro konnte von den Autoren nachgewiesen werden. Ausgehend von diesem Konzept schlugen die Autoren die Verwendung von Hemmstoffen der 5-ALA-S für die Therapie der AIP vor.-

Das pathogenetische Konzept von KOSOWER u. Mitarb. 1969 läßt sich in folgende Schritte unterteilen:

- I. Die vermehrte Synthese von 5-ALA in der Leber, die von den Autoren als genetisch determiniert angenommen wird.
- II. Die Iminbildung zwischen 5-ALA und Vitamin B₆
- III. Der Transport der gebildeten Verbindungen zum Gehirn und Nervensystem und ihre Bindung an verschiedene Vitamin B₆-abhängige Enzyme oder funktionelle Membranen.
- IV. Die Störung dieser Enzymsysteme, vor allem des Stoffwechsels der 3-Aminobuttersäure (GABA). Dabei sollen vor allem die Glutamindecarboxylase und die GABA-Transaminase betroffen sein. Als weitere mögliche Angriffspunkte sahen die Autoren den Stoffwechsel der Katecholamine, des Acetylcholins, von Strukturproteinen und reaktiven Membranen an.

Wenigstens die letzten beiden Schritte dieser Theorie sind rein hypothetisch. Sowohl die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-, bzw. der Blut-Liquor-Schranke für diese Verbindungen als auch die Bindung an die genannten Enzymsysteme und die Bedeutung der GABA-Systeme überhaupt sind unbewiesen. Insbesondere in letzter Zeit wird eine zentrale Bedeutung der GABA als Neurotransmitter wieder in Frage gestellt (DAVIDOFF u. Mitarb. 1968). Hinzu kommt, daß als wesentliche Grundlage dieser Hypothese auch die Bildung der als schädigend vermuteten Verbindungen zwischen Vitamin B₆ und 5-ALA unter in vivo Bedingungen experimentell nicht bewiesen ist. Es fehlen demnach wesentliche Glieder zum Beweis dieser Hypothese. Gegen dieses pathogenetische Konzept sprechen die bei der PbV erst bei erheblich höheren 5-ALA-Konzentrationen auftretenden Symptome und der gegenüber der AIP unterschiedliche Verteilungstyp der Störungen. Möglicherweise spielt nach Ansicht der Autoren jedoch auch die Quelle der erhöhten 5-ALA-Synthese eine Rolle. So wäre es immerhin denkbar, daß die Bildung der postulierten

Imine bei der AIP zum größten Teil schon in der Leber erfolgt, während sie bei der PbV im blutbildenden System und im Blut in geringerem Maße stattfindet. So könnten also bei der PbV höhere Konzentrationen von 5-ALA zur Auslösung derselben Krankheiterscheinungen notwendig sein als bei der AIP.

Es wäre zu prüfen, ob jede Art von langdauernder Erhöhung der 5-ALA durch Steigerung der Syntheserate und/oder Hemmung ihrer Verwertung durch spezifische Hemmstoffe der Delta-Aminolävulinsäure-Dehydratase (5-ALA-D) geeignet ist, Symptome hervorzurufen, die der AIP oder der PbV entsprechen. Nur so könnte entschieden werden, ob das neurotoxische Prinzip beider Krankheiten letztlich innerhalb oder außerhalb des Häm synthese weges zu suchen ist. Als derartige Hemmstoffe der 5-ALA-D können die 5-Oxoiminolävulinsäure, die 5-Chlorlävulinsäure, die von den Autoren benutzte Diazolävulinsäure und das Aminotriazol verwendet werden. In eigenen Untersuchungen erwies sich Aminotriazol als Hemmstoff der 5-ALA-D menschlicher Erythrozyten in vitro als unwirksam. Im Selbstversuch zeigte sich diese Substanz bei peroraler Gabe ebenfalls als wirkungslos. Das beruht vermutlich auf der schweren Resorbierbarkeit im Magen-Darm-Kanal. Von einer parenteralen Verabreichung dieser Substanz wurde wegen der gleichzeitigen Hemmung der Schilddrüsenperoxidase und des im übrigen unbekannten toxikologischen Verhaltens Abstand genommen. Ob die anderen genannten Hemmstoffe der 5-ALA-D in genügend hoher Konzentration beim Menschen gefahrlos appliziert werden können, ist zweifelhaft. Als einer der empfindlichsten Hemmstoffe der 5-ALA-D muß das Blei angesehen werden. Die von WETTERBERG 1966 vermutete besondere Empfindlichkeit von Patienten mit AIP gegenüber Blei ließe sich nach der Theorie von KOSOWER u. Mitarb. 1969 durchaus erklären. Weitere mögliche Deutungen werden in den folgenden Kapiteln und im eigenen Konzept (Kap. 6.1.) gegeben.

Folgerichtig ist auf jeden Fall die Konsequenz, die KOSOWER u. Mitarb. 1969 aus ihrer Hypothese zogen, daß nämlich Hemmstoffe der 5-ALA-Synthese kausale Therapeutika der AIP sein müßten.

Als Repressoren der 5-ALA-S sind insbesondere Glucose und Hämatin bekannt. Beide Substanzen wurden zur Therapie der AIP empfohlen (TSCHUDY u. Mitarb. 1965, BONKOWSKY u. Mitarb. 1971).

Die Eliminierung von exzessiver 5-ALA aus dem Körper mit Hilfe der extrakorporalen Hämodialyse (JUTZLER u. Mitarb. 1964) ist ein anderer gangbarer Weg, der sich insbesondere in akuten Fällen bewähren müßte. In neueren Untersuchungen (ZAZGORIK u. Mitarb. 1974) wurde die Dialysierbarkeit von 5-ALA bewiesen. Auch für die spezifische Therapie der PbV könnten sich aus der Bestätigung der dieser Theorie wesentliche Konsequenzen ergeben.- Das pathogenetische Konzept von KOSOWER u. Mitarb. 1969 weist von allen bisher diskutierten Modellen die wenigsten offensichtlichen Widersprüche auf. Es eröffnet außerdem Möglichkeiten zum Verständnis toxikologischer Auswirkungen und läßt einen unmittelbaren Vergleich zwischen der Pathogenese der AIP und der PbV zu. Ähnliches gilt auch für die pathogenetischen Vorstellungen von BECKER u. Mitarb. 1971.

5.8. Das pathogenetische Konzept der akuten intermittierenden Porphyrrie von BECKER u. Mitarb. 1971

Folgende Umstände veranlaßten BECKER u. Mitarbeiter 1971 zu ihren Untersuchungen und zur Aufstellung ihres pathogenetischen Modells:

1. Die Autoren schlossen wegen der wenig eindrucksvollen pathologisch-anatomischen Befunde von Patienten, die an AIP verstarben, eher auf eine neurophysiologische Ursache als auf eine strukturgebundene Neuropathie.
2. Sie hielten es für wahrscheinlich, daß die 5-ALA der pathogene Faktor der AIP ist, da diese Substanz Zellmembranen und die Bluthirnschranke erheblich leichter passieren könne als das PBG.-

Ausgehend von diesen Vermutungen untersuchten die Autoren den Einfluß von 5-ALA auf membrangebundene ATPasen von menschlichen Erythrozyten, von Resektionspräparaten menschlichen Hirngewebes und Hirngewebe von Kaninchen.

Dabei fanden sie, daß die 5-ALA die Natrium- und Kalium-abhängige Membran-ATPase (K^+ , Na^+ -ATPase) von Erythrozyten und Hirngewebe reversibel hemmt. Unbeeinflusst blieben dagegen die Magnesium-abhängige Membran-ATPase-Aktivität und auch die intrazelluläre Erythrozyten-ATPase. Der hemmende Effekt wurde für 5-ALA-Konzentrationen von über 0,2 mM/ml feuchte Zellmasse nachweisbar und betrug bei Konzentrationen von 2mM/ml ca. 50% der Ausgangsaktivität. BECKER u. Mitarb. 1971 vermuteten aufgrund ihrer Befunde, daß die Hemmung der K^+ , Na^+ -ATPase von Membranen motorischer Nerven zu einer Störung des Kationentransportes durch die Zellmembran führt. Aus den veränderten Na^+/K^+ -Verhältnissen könnten nach Ansicht der Autoren Störungen der Erregungsleitung mit der Entwicklung von Paresen bzw. Paralysen resultieren und sich so die neurologischen Manifestationen der AIP und der Porphyria variegata erklären.

Die K^+ , Na^+ -ATPase ist ein für alle Lebensvorgänge notwendiges System. Es dient der Aufrechterhaltung des intrazellulären Ionenmilieus und der Konstanthaltung des zellulären Membranpotentials. Insbesondere für die Funktion des Nerven- und Muskelgewebes, also für alle erregbaren Strukturen, ist dieses Enzymsystem daher von essentieller Bedeutung. Da jede neuromuskuläre Erregung mit einer Depolarisation und damit einer Veränderung der normalen Ionenverteilung einhergeht, muß die Membran-ATPase als "Ionenpumpe" für eine schnelle Wiederherstellung der ursprünglichen Ionenverteilung und des Ausgangspotentials sorgen. Dieser energieverbrauchende aktive Prozeß, die sogenannte Repolarisation, ist die Voraussetzung für eine neue Erregbarkeit der betreffenden Struktur. Eine Hemmung dieses Enzymsystems muß daher zu einer Verlängerung der Repolarisation und damit des Aktionspotentials führen. Bei einer noch stärkeren Hemmung kommt es entsprechend der Konzentrationsgradienten zu einem Einstrom von Na^+ in die Zelle und einem K^+ -Ausstrom aus der Zelle und damit zum Zusammenbruch des Membranpotentials und der Funktion der betroffenen Zelle. Für das Nervensystem bedeutet dieser Zustand ein Erlöschen seiner Erregbarkeit. Bei partieller Hemmung wird

dagegen nur die Erregungsschwelle herabgesetzt, so daß bereits umterschwellige Reize zu einer Auslösung eines Aktionspotentials führen. Auf diesem Mechanismus könnte z.B. die Entstehung eines Krampfanfalles beruhen, bei dem spontane synchrone Entladungen zahlreicher Neurone stattfinden. Nach neueren Untersuchungen konnte bei tierexperimenteller Epilepsie und Hirnschnitten von Epileptikern tatsächlich eine verminderte K^+ , Na^+ -ATPase-Aktivität festgestellt werden (RIEDEL u. Mitarb. 1971). Da für die AIP und die Bleivergiftung nicht selten generalisierte Krampfanfälle beschrieben wurden, ist dies in Hinblick auf die Theorie von BECKER u. Mitarb. 1971 ein besonders interessanter Befund. Zahlreiche weitere Befunde könnten für die Richtigkeit der pathogenetischen Vorstellung von BECKER u. Mitarb. 1971 sprechen. Nur einige seien hier aufgeführt:

- I. Es gibt Hinweise darauf, daß die Entstehung eines paralytischen Ileus mit einer Abnahme des intrazellulären Kaliumgehaltes der Darmwand einhergeht (REIFFERSCHIED 1965). Eine Hemmung der K^+ , Na^+ -ATPase würde zu einer Abnahme der intrazellulären K^+ -Konzentration führen. Die Entwicklung des für die AIP und die PbV typischen spastischen Ileus setzt allerdings noch andere Pathomechanismen voraus.
- II. Die Serumelektrolytwerte sind bei der Bleivergiftung und der AIP häufig im Sinne einer Hyponatriämie, Hypochlorämie und einer Hyperhydratation verändert (GORECZKY u. ROTH 1969). Eine Hemmung der K^+ , Na^+ -ATPase könnte über einen vermehrten Eintritt dieser Ionen in den Intrazellulärraum zu diesen Veränderungen führen. Gleichzeitig müßte es zu einem erhöhten Ausstrom von K^+ in den Extrazellulärraum kommen. Eine Hyperkaliämie, bzw. hypokaliämische Zeichen im EKG fehlen jedoch bei beiden Krankheiten. Daher ist diese Annahme nur unter der Bedingung haltbar, daß sich die Störung nur auf einige Strukturen, z.B. das Nervensystem beschränkt.
- III. Eine Senkung des zellulären Energieniveaus durch Hypoxie, Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung oder Hypothermie verursacht am Hirngewebe eine Verminderung des intra-/extrazellulären Na^+ - und K^+ -Gradienten und führt zu einem Hirnödem (BAETHMANN u. Mitarb. 1968). Das ist vermutlich einer der Mechanismen, der die Entstehung eines "Pseudotumor cerebri" (NONNE 1904) bewirkt. Das insbesondere bei der PbV nicht selten entstehende Hirnödem (Kap. 2.1.) ist

möglicherweise auf eine Transportstörung im Sinne der Theorie von BECKER u. Mitarb. 1971 zurückzuführen.

Folgende Erwägungen und Befunde sprechen jedoch als wesentliche Argumente gegen diese Theorie:

1. Da die Autoren allein die Hemmung der Nervenregbarkeit durch 5-ALA betrachten, ist nicht zu erklären, warum die Bleivergiftung trotz stark erhöhter 5-ALA-Konzentrationen in Blut und Urin häufig eine geringere neurologische Symptomatik aufweist als die AIP. Dieses ließe sich nur durch die unterschiedliche Dauer der Einwirkung der 5-ALA auf das nervale Parenchym bei beiden Krankheiten zurückführen. Wegen der Reversibilität der Hemmung der K^+ , Na^+ -ATPase durch 5-ALA läßt die Theorie von BECKER u. Mitarb. 1971 diese Erklärungsmöglichkeit jedoch kaum zu. Es sei denn, man nimmt an, daß der an sich reversible Vorgang zu einer irreversiblen Zellschädigung führt.
2. Noch wesentlicher ist die Betrachtung der quantitativen Verhältnisse. Die von den Autoren eingesetzten Konzentrationen von 5-ALA, die in vitro zu einer meßbaren Hemmung der K^+ , Na^+ -ATPase führten (0,2 mM/ml feuchte Zellmasse), werden im Blut weder bei der Bleivergiftung noch bei der AIP auch nur annähernd erreicht. Der höchste Wert (0,15 μ M 5-ALA/ml Vollblut) wurde von SWEENEY u. Mitarb. 1970 für einen Patienten mit AIP angegeben. Dabei lagen die Blutkonzentrationen sogar noch um fast das Zehnfache höher als im Liquor. Diese geringen Mengen von 5-ALA könnten unmöglich eine pathogene Wirkung über den von BECKER u. Mitarb. 1971 postulierten Mechanismus ausüben.
3. In eigenen Untersuchungen wurde versucht, das Ausmaß der biochemischen Wirkung von 5-ALA auf gewaschene menschliche Erythrozyten festzustellen. Als Meßgröße diente dabei der K^+ -Verlust von 1 ml roter Blutkörperchen (RBC) in 5 ml 5%iger Glucoselösung (Gluc.) innerhalb von 24 Stunden bei Raumtemperatur. Die Kaliumkonzentrationen im Überstand wurden atomabsorptionsspektrometrisch gemessen. Dabei wurden selbst unter Verwendung hoher 5-ALA-Konzentrationen (2 μ M/ml), die in vivo auch unter pathologischen Bedingungen niemals erreicht werden, gegenüber Vergleichsproben ohne 5-ALA-Zusatz keine Unterschiede gemessen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Untersuchungen über den Kaliumverlust menschlicher Erythrozyten (RBC) unter dem Einfluß von 5-ALA

<u>Proben-Nr.:</u>	<u>Untersuchungsansatz:</u>	<u>Meßwert</u> (relative Kalium- konzentration):
1 (Leerwert)	6ml 5%ige Gluc. + 10 μ M/ml 5-ALA	1
2a (Vergleichs-	1ml RBC + ohne 5-ALA	63
2b lösungen)	5ml 5%ige Gluc.	61
3	wie 2a,b + 1 μ M/ml 5-ALA	55
4	wie 2a,b + 5 μ M/ml 5-ALA	53
5	wie 2a,b + 10 μ M/ml 5-ALA	60

Muß das pathogenetische Modell von BECKER u. Mitarb. 1971 aus diesen Gründen für die AIP als unwahrscheinlich gelten, so beinhaltet es doch für die Bleivergiftung einen wesentlichen und interessanten Aspekt. GALZIGNA u. Mitarb. 1969 konnten eine direkte Hemmung der K^+ , Na^+ -ATPase der Erythrozyten durch Blei nachweisen. SECCHI u. Mitarb. 1973 stellten bereits bei Personen mit niedrigen Blutbleispiegeln (= 40 μ g/100ml) eine deutliche Hemmung der K^+ , Na^+ -ATPase der Erythrozyten fest. Jedoch scheint es, daß für höhere Blutbleikonzentrationen die Hemmung des Enzyms nur noch unwesentlich zunimmt. Die Korrelation zum Blutbleispiegel war mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,37$ nicht signifikant. Da jedoch auch

ein direkter Zusammenhang zwischen der Schwere der Symptomatik einer Bleivergiftung und dem Blutbleispiegel nicht immer besteht, wäre diese lockere Beziehung erklärbar.

In eigenen Untersuchungen wurden unter den oben beschriebenen Versuchsbedingungen die Wirkung von Blei auf die zelluläre Integrität von menschlichen Erythrozyten in vitro gemessen. Selbst für Blutbleikonzentrationen von über 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ war kein höherer Kaliumaustritt aus den roten Blutzellen (RBC) nachweisbar als für Vergleichsproben ohne Bleizusatz (Tabelle 4).

<u>Proben-Nr.:</u>	<u>Untersuchungsansatz:</u>	<u>Meßwert</u> (relative Kaliumkonzentration):
1 (Leerwert)	6ml 5%ige Gluc. + 25 μg Pb^{2+}	3
2a (Vergleichs-	1ml RBC +	ohne Pb^{2+} 123
2b lösungen)	5ml 5%ige Gluc.	
3a	wie 2a,b + 5 μg Pb^{2+}	124
3b		121
4a	wie 2a,b + 25 μg Pb^{2+}	122
4b		121

Tabelle 4: Untersuchungen über den Kaliumverlust menschlicher Erythrozyten (RBC) unter dem Einfluß von Blei (Pb^{2+})

HERNEBERG u. Mitarb. 1967 stellten dagegen bei Erythrozyten von Bleiarbeitern einen erhöhten K^+ -Verlust fest. Aufgrund dieser Befunde ist die Annahme, daß Blei im Nervensystem auf-

grund einer Hemmung der K^+ , Na^+ -ATPase zu den beschriebenen Erscheinungen führt, eher gerechtfertigt als die pathogenetischen Vorstellungen von BECKER u. Mitarb. 1971 zur AIP. Auf diesen Mechanismus ließe sich im wesentlichen auch die gegenüber der AIP häufig unterschiedliche Manifestationsform der PbV zurückführen. Auf diese Anschauung wird bei der Besprechung des eigenen pathogenetischen Konzeptes der PbV und der AIP noch näher eingegangen (Kap. 6.1.).

5.9. Das pathogenetische Konzept der akuten intermittierenden Porphyrie von FELDMAN u. Mitarb. 1971

In ihren neurophysiologischen Untersuchungen fanden FELDMAN u. Mitarb. bereits 1968 eine Beeinflussung der neuromuskulären Erregbarkeit durch 5-ALA. Ab einer effektiven Konzentration von 7,5 mM 5-ALA stellten sie eine verminderte Spannungsentwicklung und eine Abnahme der Frequenz der excitatorischen postsynaptischen Miniatur-Endplattenpotentiale (MEPSP) an Nerv-Muskel-Präparaten fest. Dieser Zustand entspricht einer Hyperpolarisation des Nerven. Damit steht der angenommene Mechanismus im Widerspruch zu dem Befund von BECKER u. Mitarb. 1971, nach dem die 5-ALA über eine Hemmung der K^+ , Na^+ -ATPase zu einer Verminderung des Membranpotentials in Richtung einer Depolarisation führen müßte. FELDMAN u. Mitarb. 1968 vermuteten als Erklärung des Phänomens - ganz im Gegensatz zu BECKER u. Mitarb. 1971 - einen beschleunigten transmembranalen Na^+ -Transport mit der Folge einer Membranstabilisierung und verminderter Leitfähigkeit. Dadurch würde bei der Nervenregung eine geringere Menge Acetylcholin an der motorischen Endplatte freigesetzt, was eine Abnahme der Muskelkontraktion zur Folge hat.

Wegen der hohen Konzentrationen von 5-ALA, die zur Auslösung dieses Effektes notwendig sind, wird diesem Mechanismus jedoch kaum pathophysiologische Bedeutung zukommen. Dagegen konnten FELDMAN u. Mitarb. 1971 am Nerv-Muskel-Präparat der Ratte bereits mit sehr geringen Konzentrationen von PBG eine ähnliche Wirkung erzielen. Dosen von 0,6 $\mu\text{g/ml}$ PBG führten bereits zu einer 50 %igen Verminderung der K^+ -abhängigen MEPSP. Als noch effektiverer präsynaptischer Hemmstoff erwies sich das Phorphobilin (PB). Dieser Tetrapyrrolfarbstoff wird unter sauren pH-Bedingungen spontan aus PBG gebildet. Bereits Konzentrationen von 0,08 $\mu\text{g/ml}$ dieser Substanz erwiesen sich von derselben Wirksamkeit wie 0,6 $\mu\text{g/ml}$ des PBG. In welchem Umfang und ob überhaupt die spontane Bildung des PB unter in vivo-Bedingungen stattfindet, ist wegen seiner schlechten Nachweismöglichkeit nicht bekannt. Die Porphyrine Uroporphyrin I erwiesen sich als wenig, Uroporphyrin III als überhaupt nicht wirksam. Sowohl PBG als auch PB führten zu einer Abnahme der normalen Muskelreaktion bei galvanischer und faradischer Reizung. Der Effekt wurde von den Autoren auf eine verminderte Acetylcholin-Freisetzung nach der Depolarisation durch Hemmung der Kaliumwirkung an der motorischen Endplatte zurückgeführt. Da FELDMAN u. Mitarb. 1971 die durch Nervenreiz evozierten MEPSP nicht direkt messen konnten, schlossen sie auch einen unmittelbaren Einfluß auf die Nerven oder die Muskelerregbarkeit bei direkter Stimulation nicht aus. Als Erklärung für eine mangelnde pharmakologische Wirkung des PBG im Tierversuch, wie sie von GOLDBERG u. Mitarb. 1954 berichtet wurde, führen die Autoren eine mögliche schnelle Metabolisierung und Elimination des PBG bei Tieren an. Die Experimente wären daher wahrscheinlich nicht vergleichbar mit den Stoffwechselverhältnissen von Patienten mit AIP. Über die Wirkung der Porphyrinvorstufen als präsynaptische Hemmstoffe hinaus hielten es FELDMAN u. Mitarb. 1971 für möglich, daß die 5-ALA und das PBG als Aminosäuren, bzw.

biogene Amine auch direkte Wirkung als Inhibitoren zentraler Synapsen ausüben könnten. Dabei beriefen sich die Autoren vor allem auf die Untersuchungen von KOSOWER u. Mitarb. 1968 (Kap. 5.7.).

Die Befunde von FELDMAN u. Mitarb. 1971 sprechen durchaus für eine Interferenz der Porphyrinvorstufen mit der normalen neuromuskulären Erregbarkeit. Die als wirksam angegebenen Konzentrationen liegen bei weitem unter denen, die bei Patienten mit AIP häufig im Serum gefunden werden. Wegen der schlechten Membrangängigkeit des PBG finden sich im Liquor allerdings erheblich niedrigere Konzentrationen. Der von SWEENEY u. Mitarb. 1970 bei einem Patienten gefundene Wert von 0,14 $\mu\text{g/ml}$ Liquor wäre nach den Angaben von FELDMAN u. Mitarb. 1971 kaum noch wirksam. Sehr viel höhere PBG-Konzentrationen (0,75 $\mu\text{g/ml}$) im Liquor beschrieben BONKOWSKY u. Mitarb. 1971 bei einer Patientin mit AIP. Dagegen konnten diese Autoren nur äußerst geringe Mengen von 5-ALA (0,05 $\mu\text{g/ml}$) nachweisen. Daraus schlossen sie auf eine im Vergleich zum PBG geringere Permeabilität der Bluthirnschranke für 5-ALA. Von BECKER u. Mitarb. 1971 wurde gerade das Gegenteil angenommen, auch die Ergebnisse von SWEENEY u. Mitarb. 1970 sprechen für ein umgekehrtes Verhalten. Diese Untersuchungsergebnisse scheinen noch weiterer Klärung zu bedürfen. Alle Werte, die für das PBG im Blut und Liquor von Patienten mit AIP bisher angegeben wurden, liegen aber in dem von FELDMAN u. Mitarb. 1971 als wirksam beschriebenen Bereich. Hinzu kommt noch die mögliche spontane Bildung des hochwirksamen PB als unbekannte Größe. Während also einiges für dieses pathogenetische Modell der AIP spricht, gestaltet sich seine Anwendung auf die pathogenetischen Verhältnisse der PbV problematisch. Nur wenige Autoren beschrieben eine erhöhte PBG-Ausscheidung bei Patienten mit PbV, und diese war nie von größerem Ausmaß (zit. GORECZKY u. ROTH 1969). Auch die bei der PbV stark

erhöhten 5-ALA-Konzentrationen reichen nicht aus, die von FELDMAN u. Mitarb. 1968 in vitro eingesetzten Konzentrationen zu erreichen. Im Falle der Richtigkeit der pathogenetischen Vorstellungen von FELDMAN u. Mitarb. 1971 müßte man sogar erwarten, daß die Hemmung der Umwandlung der 5-ALA zum PBG durch Hemmstoffe der 5-ALA-D zu einer Verbesserung der Symptomatik führt. Die von WETTERBERG 1966 vermutete besondere Empfindlichkeit von Patienten mit AIP gegenüber Blei steht daher ohne weitere Voraussetzungen im Gegensatz zu der Theorie von FELDMAN u. Mitarb. 1971. Wie in dem eigenen pathogenetischen Konzept diskutiert wird (Kap. 6.1.), kann nur durch eine Zusatzannahme auch ein Teil der Symptomatik der PbV nach der Theorie von FELDMAN u. Mitarb. 1971 gedeutet werden.

Zahlreiche Untersuchungen sind noch notwendig, um den Wirkungsmechanismus der Porphyrinvorstufen auf die neuromuskuläre Erregbarkeit und vor allem auf die Funktion des Zentralnervensystems zu klären. Dazu ist es auch wichtig, Befunde über die Verteilung und den Stoffwechsel dieser Substanzen im Gehirn zu erheben. Nur so wird es sich entscheiden lassen, ob 5-ALA und PBG - wie es FELDMAN u. Mitarb. 1971 ebenfalls für möglich hielten - im Zentralnervensystem tatsächlich als Antagonisten oder Synergisten gewisser biogener Amine wirksam werden können. Aufgrund ihrer chemischen Struktur wäre für die 5-ALA eine Interferenz mit der GABA, für das PBG insbesondere mit dem Serotonin vorstellbar. Experimentelle Untersuchungen dazu liegen nicht vor. Da Serotonin für die Magen-Darm-Motorik eine besondere Rolle spielt, wäre die Erklärung der Darmbeteiligung bei der AIP als Folge einer direkten Einwirkung von PBG zwar sehr einleuchtend, die tierexperimentellen Untersuchungen von GOLDBERG u. Mitarb. 1954 sprechen jedoch gegen eine solche pharmakologische Wirkung des PBG. Da im Tierversuch die Eliminationsrate der Porphyrinvorstufen möglicherweise zu groß ist, um pathogene Wirksamkeit zu erzielen, müßten Tiere mit artefizieller Niereninsuffizienz oder einer dem Menschen vergleichbaren renalen PBG-Clearance verwendet werden.

5.10. Das pathogenetische Modell der Bleitriäthylvergiftung
von GALZIGNA u. Mitarb. 1973

Die Interferenzen zwischen Organobleiverbindungen und dem Tryptophanstoffwechsel, dem unspezifischen Cholinesterasesystem und dem Stoffwechsel der Katecholamine untersuchten GALZIGNA u. Mitarb. 1973. Sie verwendeten dafür das Bleitriäthyl, da Bleitetraäthyl, das Antiklopfmittel für Ottomotoren, im Organismus über Bleitriäthyl abgebaut wird und seine toxikologischen Wirkungen vermutlich denen des Bleitetraäthyls entsprechen. Die beiden wesentlichen Teilhypothesen des pathogenetischen Konzeptes von GALZIGNA u. Mitarb. 1973 bestehen in der Vermutung einer nichtkompetitiven Hemmung der Cholinesterase und einer gleichzeitigen Katalysierung der Umwandlung von Noradrenalin in Aminochrome durch Bleitriäthyl im Körper. Nicht abgebautes Acetylcholin und vermehrt gebildete Aminochrome können nach Ansicht der Autoren psychotogene Komplexe bilden. Diese sollen für die vorwiegend zentralnervöse Symptomatik der Bleialkylvergiftung verantwortlich sein. Am Kaninchendarm bewirkt Bleitriäthyl außerdem eine Aufhebung des Noradrenalineffektes. Die Hypothese der Autoren stützt sich vor allem auf praktisch therapeutische Erfahrungen. Eine Durchbrechung der Bildung psychotogener Komplexe soll durch Abfangen der Aminochrome oder Verhinderung der Freisetzung von Acetylcholin zu erreichen sein. Der therapeutische Effekt des Chlorpromazins könnte auf einer Konkurrenz dieser Substanz mit Acetylcholin um die gebildeten Aminochrome beruhen. Durch Reaktivierung der Cholinesterase mit Pralidoxim (PAM) ließe sich andererseits das vermehrte Freiwerden von Acetylcholin vermeiden, das für die Bildung der psychotogenen Komplexe ebenfalls notwendig wäre. Die Autoren betonten, daß

dieses pathogenetische Konzept nur für die Organobleivergiftung Gültigkeit besitzen könnte, da die katalytische Wirksamkeit für die Bildung der Aminochrome an organische Lösungsmittel als Reaktionsmilieu gebunden ist.

Obwohl die Hypothese von GALZIGNA u. Mitarb. 1973 zunächst recht plausibel erscheint, fehlen doch wesentliche Teile ihrer Fundierung:

1. Das vermehrte Auftreten von Acetylcholin durch Hemmung der unspezifischen Cholinesterase durch Organobleiverbindungen in vivo ist nicht bewiesen. Wegen des hohen Überschusses des Körpers an Cholinesterase erscheint dieser Vorgang zweifelhaft.
2. Ebenso ist die Katalyse der Bildung von Aminochromen durch Bleitriäthyl in vivo unbewiesen.
3. Schließlich ist das postulierte Zusammentreten von nicht abgebautem Acetylcholin und Aminochromen zu psychotogenen Komplexen rein spekulativ und nicht einmal in vitro nachgewiesen. Dementsprechend ist auch über die mögliche Wirkungsweise derartiger Verbindungen nichts bekannt.

Das Verfahren der Autoren, aus therapeutischen Erfolgen und bekannten pharmakologischen Wirkungsweisen auf zugrunde liegende Krankheitsvorgänge zu schließen, führt leicht zu falschen Schlüssen (MODESTIN 1974). Die Anforderungen, die an ein pathogenetisches Konzept gestellt werden müssen, sind im Kap. 6.1. dargestellt.- Aus den angegebenen Gründen wird man dieser außerordentlich komplizierten Hypothese sehr kritisch gegenüberstehen müssen. Vor allem erscheint es fraglich, ob die Organobleiverbindungen prinzipiell über einen anderen Mechanismus auf den Körper einwirken als ionisches Blei.

Zusammenhänge zwischen dem Stoffwechsel biogener Amine, wie

Serotonin und Katecholaminen, und Vergiftungen durch anorganisches Blei wurden jüngst auch von MICHAELSON u. Mitarb. 1974 diskutiert. Gesicherte Befunde sind dazu bisher aber nicht berichtet worden. Bei der Erörterung der vermuteten Störungen des Tryptophanstoffwechsels bei der PbV und der AIP wurde schon auf dieses Problem eingegangen (Kap. 5.6.).

Über Störungen des Stoffwechsels biogener Amine bei der AIP oder tierexperimenteller Porphyrie existieren nur wenige Vorstellungen und Informationen. BOCK u. Mitarb. 1968 untersuchten erstmals die Wirkung von Alpha- und Beta-Rezeptorenblockern bei Patienten mit AIP und Fällen von Thalliumvergiftung und fanden die Substanzen zur Therapie der Hypertonie bei diesen Krankheiten wirkungsvoll. SCHWARTZ u. MERTIN 1973 bestätigten, daß Tachykardie, Hypertonie, die Katecholamin- und 5-ALA-Ausscheidung bei der AIP durch Beta-Rezeptorenblocker, wie Propanolol, günstig beeinflußt werden. Diskutiert wurden Stoffwechselzusammenhänge zwischen Porphyrin- und Katecholaminstoffwechsel und spezifische Wirkungen der Therapie auf den Hypothalamus. Wegen der fehlenden Korrelation zwischen der Blutdruckhöhe und den Ausscheidungsmengen von 5-ALA, PBG und Coproporphyrin vermuteten BOCK u. Mitarb. 1968, daß kein direkter Zusammenhang zwischen den Porphyrinvorstufen, bzw. Porphyrinen und der erhöhten sympathischen Aktivität besteht. Die Theorie, daß der bei der AIP häufig beobachtete Hochdruck ein Entzügelungshochdruck ist, wurde wegen fehlender neuropathologischer Veränderungen im Bereich der Pressorezeptoren des N. glossopharyngeus und N. vagus angezweifelt. Eine funktionelle Enthemmung des zentralen Sympathicus mangels cholinergischer Impulse im Sinne der Theorie von FELDMAN u. Mitarb. 1971 erklärt möglicherweise die Entstehung eines Entzügelungshochdruckes ohne morphologische Grundlage. Auch der Erfolg der Hochdrucktherapie durch Beta-Rezeptorenblockade wäre so deutbar. Die von SCHWARTZ u. MERTIN 1973 beschriebene Normalisierung

der 5-ALA-Ausscheidung unter der Behandlung steht dagegen im Widerspruch zu den Befunden von KIM u. KIKUCHI 1972. Diese Untersucher konnten nämlich durch zyklisches 3',5'-AMP die Induktion der 5-ALA verhindern. Da Beta-Rezeptorenblocker vermutlich über eine Hemmung des Adenylcyclase-Systems wirken, wäre von diesen Substanzen eher eine steigernde Wirkung auf die 5-ALA-Bildung und Ausscheidung zu erwarten. Fraglich ist daher, ob die Reduzierung der Ausscheidung von Porphyrinvorstufen und Porphyrinen unter der Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern ein echter Therapieerfolg oder nur eine Spontanremission war.- Die Zusammenhänge zwischen Aktivität des sympathischen Nervensystems und der Pathogenese der AIP sind also zum größten Teil noch unbekannt. Ein mit der Hypothese von GALZIGNA u. Mitarb. 1973 vergleichbares Modell läßt sich für die AIP nicht entwickeln.

6.1. Aufstellung eines eigenen Konzeptes zur Pathogenese der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrie

Wie die vorangegangene Diskussion der bestehenden Hypothesen zur Pathogenese der AIP und der Bleivergiftung zeigte, konnte keines der bisher vorgeschlagenen Konzepte die pathogenetischen Zusammenhänge zwischen beiden Krankheiten befriedigend erklären. Es soll daher nachfolgend versucht werden, wesentliche Aspekte, die sich aus den klinischen, biochemischen und pathogenetischen Gegebenheiten ableiten, zu einem beide Krankheitsbilder umfassenden Konzept zu vereinigen. Ferner sind eigene neue Gesichtspunkte hinzuzufügen. Dabei erschien es sinnvoller, auf die wenigen gesicherten experimentellen Befunde zurückzugreifen als auf noch nicht genügend belegte Hypothesen.-

Zur Aufstellung und Überprüfung eines pathogenetischen Konzeptes erscheint es empfehlenswert, sich an die von KANIG 1972 aufgestellten Postulate zur Erforschung der biochemischen Grundlagen psychotischer Syndrome zu halten. Diese lassen sich sinngemäß auch für die betrachteten neuropsychiatrischen Krankheitsbilder modifizieren. Anhand dieser Aufstellung kann man sowohl die Parallelen als auch die Gegensätze in der Pathogenese der Bleivergiftung und der AIP abschätzen. Folgendes Vorgehen wird gefordert:

- I. Biochemische Untersuchungen der Krankheitsbilder:
Beide Krankheiten gehen mit einer erhöhten Ausscheidung von 5-ALA einher. Weitere biochemische Parallelen beziehen sich vorwiegend auf hormonelle Systeme, andere gemeinsame Stoffwechselveränderungen wurden in den einzelnen Abschnitten diskutiert. Auffällig war dabei vor allem ein entsprechendes Verhalten des Serumpyruvatspiegels nach oraler Glucosebelastung bei beiden Krankheiten. Die meisten Stoffwechselveränderungen außerhalb des Porphyrinstoffwechsels sind jedoch noch hypothetisch oder beziehen sich allein auf tierexperimentelle Untersuchungen.
- II. Als Konsequenz der unter I. erhaltenen Befunde muß die Prüfung erfolgen, ob durch biochemische Eingriffe Symptome verstärkt oder gebessert werden:
Solche Untersuchungen wurden bereits an verschiedenen Stellen postuliert. Einen wichtigen Hinweis auf Zusammenhänge zwischen beiden Krankheiten gibt die Vermutung von WETTERBERG 1966, daß Patienten mit AIP gegenüber Blei empfindlicher reagieren als Normalpersonen.
- III. Biochemische Untersuchungen bei anderen toxischen bzw. symptomatischen Porphyrien und tierexperimentellen Modellen:
Auch diese wurden mehrfach postuliert. Es wurde außerdem hervorgehoben, daß nur Porphyrien mit einer stark erhöhten 5-ALA-Synthese und Ausscheidung zu einer akuten neuropsychiatrischen Symptomatik führen.
- IV. Untersuchungen auf Zusammenhänge zwischen biochemischen Veränderungen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht:
Als besonders empfindlich gegenüber Blei gelten Kinder. An der AIP erkranken dagegen in der Regel nur Erwachsene, bevorzugt im zeugungsfähigen Alter. Frauen sind stärker gefährdet als Männer. Ob letzteres Verhältnis auch für die Empfindlichkeit gegenüber Blei zutrifft, ist noch nicht genügend geklärt (ZIELHUIS 1974).

V. Studien der biochemischen Wirkungsweisen von zur Therapie eingesetzten Substanzen:

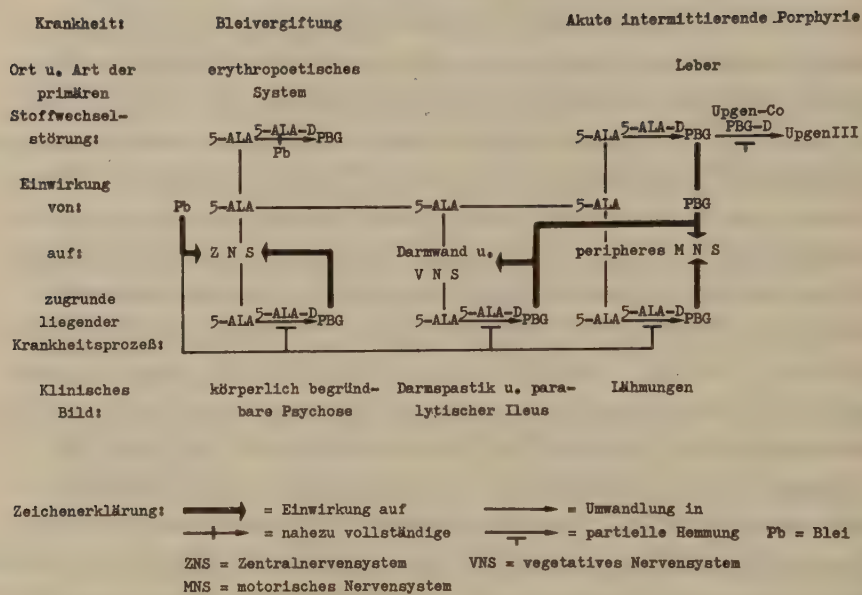
Die Problematik in der Abschätzung der Erfolge therapeutischer Maßnahmen liegt in den häufigen Spontanremissionen der AIP. Der Erfolg in der Behandlung der AIP mit der extrakorporalen Hämodialyse spricht für einen humoralen Faktor in ihrer Pathogenese. Dagegen wurden derartige Behandlungsversuche bei der Bleivergiftung bisher anscheinend nicht unternommen. Sie sind möglicherweise auch wenig sinnvoll, da der klinische Verlauf nicht selten durch ein Hirnödem bestimmt wird. Dies ließe sich durch eine derartige Maßnahme jedoch kaum bessern. Einige Therapiemöglichkeiten wurden für die Bleivergiftung und die AIP allerdings in gleicher Weise empfohlen. Die Interpretation ihrer Wirkungsweise ist fast ausschließlich hypothetisch.

VI. Variation der chemischen Struktur der Pharmaka in vergleichend klinischer, therapeutischer und biochemischer Untersuchung: Derartige Untersuchungen sind für die hier betrachteten Krankheiten von untergeordneter Bedeutung. Eine vergleichend klinische, morphologische, physiologische, therapeutische und biochemische Untersuchung wurde von uns anhand der Literaturangaben versucht. Sie konnte zu keinem eindeutigen Ergebnis gebracht werden.

VII. Bilanzieren von I.-VI., daraus Hypothesen ableiten und diese immer wieder aufgrund neuer unter I.-VI. erhaltener Befunde überprüfen und eventuell korrigieren: Bereits in den vorangegangenen Teilen wurde versucht, die bisher aufgestellten Hypothesen an den Befunden anderer Autoren, eigenen Untersuchungen und Vorstellungen zu überprüfen.

Ein für die PbV und AIP gemeinsames pathogenetisches Konzept müßte ferner auch die Erklärung der unterschiedlichen klinischen Hauptmanifestationen, der Verläufe und deren Beziehung zu den biochemischen Gegebenheiten anstreben. Die morphologischen Befunde, das klinische Bild und die meisten der diskutierten pathogenetischen Modelle konnten dieser Forderung nicht genügen. Die Gründe dafür müssen entweder darin liegen, daß die Pathogenese beider Erkrankungen grundsätzlich verschieden ist oder aber, daß ihre Pathogenese zwar zu großen Teilen parallel verläuft, aber

durch besondere Bedingungen modifiziert wird. Im ersten Fall müßte man die vorhandenen klinischen Parallelen auf eine unterschiedliche formale Pathogenese und einen unterschiedlichen zugrundeliegenden Krankheitsvorgang zurückführen, im letzteren auf entsprechend gemeinsame. Als besondere Bedingungen kommen ein unterschiedlicher "eigengesetzlicher Ablauf" beider Krankheiten in Betracht, der der naturwissenschaftlichen Erkenntnis noch weitgehend unzugänglich ist. Als solche müssen ferner die Affektion bestimmter Nerven oder Nervenanteile angesehen werden, auch der zeitliche Ablauf im Auftreten der Symptome gehören in diesen Bereich. Andere Faktoren, die das klinische Bild variieren können, sind die Dauer und die Intensität der Einwirkung des krankmachenden Faktors, das Geschlecht, das Alter und die Disposition des betroffenen Individuums. Für die Disposition sind außer inneren möglicherweise auch äußere Faktoren, wie Medikamente, Zweiterkrankungen, klimatische Verhältnisse u.a. maßgeblich. Zusätzlich können auch weitere pathogenetische Wirkungen derselben Grundschädigung zu einer Modifikation des klinischen Bildes beitragen. Es wurde bereits einleitend versucht, diese Verhältnisse mit der Bezeichnung der Bleivergiftung als vermutlich multifaktorielles Geschehen im Gegensatz zur AIP als eher monofaktorielles zu umschreiben. Aufgrund wesentlicher Parallelen zwischen beiden Krankheitsbildern ist die Ansicht vertretbar, daß auch ihre Pathogenese auf weiten Strecken parallel verläuft. Die vorhandenen Gegensätze können auf der Basis der obengenannten besonderen Bedingungen und weiterer pathogenetischer Wirkungen erklärt werden. Unter Berücksichtigung der zu beiden Krankheitsbildern gesicherten Befunde kann man zu folgender Hypothese kommen (Schema 11):



Schema 11: Ein gemeinsames pathogenetisches Konzept der Bleivergiftung und der akuten intermittierenden Porphyrie (Erläuterungen im Text).

Die Serumkonzentrationen von 5-ALA und ihre Ausscheidungswerte sind bei beiden Krankheiten stark erhöht. Als Ursache dafür können bei der Bleivergiftung in erster Linie die ausgeprägte Hemmung der 5-ALA-D in den Erythrozyten angenommen werden, bei der AIP ist die Überproduktion von 5-ALA und PBG anscheinend auf eine verminderte Aktivität der Uroporphyrinogen I - Synthetase in der Leber zurückzuführen. Bei beiden Krankheiten kommt es also zu einem vermehrten Eintritt von 5-ALA ins Blut, bei der AIP zusätzlich auch von PBG. Die beiden Krankheiten lassen sich nun nicht unmittelbar auf pathogene Wirkungen der 5-ALA beziehen,

da bei der Bleivergiftung - trotz meist höherer Ausscheidungs-
mengen von 5-ALA - eine geringere neuropsychiatrische Symptomatik
antreffen als bei schweren Formen der AIP. Dieses Verhältnis
ist, will man die Annahme der 5-ALA als pathogenen Faktor be-
fürworten, nur dann erklärbar, wenn man entweder der Dauer der
Einwirkung dieser Substanz eine vorrangige Bedeutung beimißt
oder für die AIP eine besondere, genetisch determinierte Über-
empfindlichkeit des Nervensystems gegenüber dieser Substanz unter-
stellt. Beide Annahmen erscheinen nach gegenwärtiger Kenntnis
der biochemischen Wirkung von 5-ALA nicht plausibel (Kap. 5.8.).
Es müßte sich bei dem pathogenetischen Faktor also um ein Stoff-
wechselprodukt der 5-ALA handeln. Ein Produkt ihres Abbaus über
den SHEMIN-Zyklus, etwa die 4.5-Dioxovaleriansäure scheidet nach
den Befunden von KISSEL u. Mitarb. 1969 praktisch aus. Diese
Substanz soll sowohl bei der AIP, als auch bei der PbV im Urin
eher vermindert gefunden werden. Als weitere Möglichkeiten
der Verwertung der 5-ALA kämen also nur noch Verbindungen der
5-ALA mit anderen Stoffen, ihre spontane Kondensation zu einem
Dihydropyrazinderivat oder ihre enzymatische Umwandlung zu PBG
in Betracht. Für die ersten beiden Mechanismen wäre es unver-
ständlich, weshalb sie bei der PbV anders als bei der AIP ver-
laufen sollten. Für die spontane Bildung des Dihydropyrazin-
derivates sind außerdem stärker alkalische Bedingungen nötig,
als das Blut-pH bietet (GRANICK u. MAUZERALL 1957). Die Umwand-
lung von 5-ALA zu PBG entspricht dem physiologischen Porphyrin-
syntheseweg. An dieser Stelle besteht ein Ansatzpunkt, der Teile
der Pathogenese der Bleivergiftung und der AIP auf einen ähnlichen
Mechanismus zurückführen könnte.-

Es ist bekannt, daß ca. 90 % des im Blut zirkulierenden Bleis an
die Membran der roten Blutkörperchen gebunden sind (CLARKSON u.
KENCH 1958).

So existiert also nur eine relativ geringe Menge an freiem Blei, das in erster Linie mit den weichen Geweben austauschbar ist. Auch scheint Blei in ionischer Form nur schwer membrangängig zu sein. Insbesondere auch die Liquorgängigkeit kann als sehr gering angesehen werden. Einer solchen Beschränkung in der Verteilung im Organismus scheint die 5-ALA nicht zu unterliegen. Es steht daher zu vermuten, daß sie auch in das Nervengewebe eindringt. Dort besteht die Möglichkeit ihrer Umwandlung zu PBG oder sogar zu Porphyrinen über die auch im Nervengewebe vorhandene 5-ALA-D und andere Enzyme der Porphyrinsynthese. PBG, bzw. seine tetramere Verbindung, das Porphyrin Porphobilin, können nach dem im Kapitel 5.6. diskutierten Befund von FELDMAN u. LEVERE 1971 inhibitorische Wirkung auf die Nervenirregbarkeit entfalten. Aufgrund einer leichten Hemmung der 5-ALA-D des Nervensystems durch Blei ist es verständlich, daß für das Erreichen vergleichbar hoher PBG-Gewebskonzentrationen im Nervensystem bei der PbV höhere Konzentrationen von 5-ALA nötig sind als bei der AIP. Hinzu kommt, daß die AIP primär schon mit einer vermehrten Synthese von PBG einhergeht, das - wenigstens peripher - auch direkt pathogenetisch wirksam werden kann. Wegen der erheblich schlechteren Permeabilität des PBG gegenüber der 5-ALA (zit. BECKER u. Mitarb. 1971) ist eine mehr periphere Auswirkung dieser Substanz auf den Organismus anzunehmen. Im klinischen Bild entspricht das der stärkeren Affektion des peripheren Nervensystems bei der AIP. Die Annahme, daß die 5-ALA nur in Abwesenheit von Blei, also durch Umwandlung in PBG, mit der AIP vergleichbare pathogene Wirkungen entfalten, wird durch die mehr zentralnervösen Komplikationen der PbV gestützt. So kann die Entstehung eines Hirnödems als Folge einer direkten Einwirkung des Bleis auf das Hirngewebe aufgefaßt werden.

Blei wirkt dabei als ein Hemmstoff kationenabhängiger Membran-ATPasen (Kap. 5.8.). Dies entspricht jedenfalls auch der häufigen Entwicklung eines Hirnödems als Folge einer PbV im Kindesalter, wo die Bluthirnschranke noch nicht voll ausgereift ist, und so mehr Blei in direkten Kontakt mit dem Hirngewebe treten kann. Das stimmt auch mit den Befunden von MICHAELSON u. Mitarb. 1974 an Laboratoriumstieren verschiedenen Lebensalters überein. Die geringere Häufigkeit peripherer Nervenläsionen könnte dagegen auf einer Hemmung der Umwandlung der 5-ALA zum PBG durch in das Nervengewebe eingedrungenes Blei beruhen. Die Entwicklung eines Hirnödems bei der AIP müßte allein mit der Wirkung der 5-ALA oder der endogenen Wasserintoxikation des Körpers durch eine vermehrte Ausschüttung von ADH erklärt werden (Kap. 4.). Die abdominellen Beschwerden können sowohl als nerval bedingt, durch PBG verursacht, oder auch als direkte Wirkung des Bleis auf das muskuläre System angesehen werden. Die spastische Komponente dieser Erscheinungen spricht für die nerval vermittelte Störung, die paralytische auch für die direkte Wirkung. Möglicherweise tritt bei der PbV eine kombinierte Störung ein.

Unter Verwendung dieses pathogenetischen Konzeptes lassen sich zahlreiche klinische Erscheinungen beider Krankheiten auf gemeinsamer Basis erklären. Auch die unterschiedlichen Verteilungstypen der Hauptmanifestationen und ihre Abhängigkeit vom Lebensalter sind nach dieser Vorstellung auf die physikalisch-biochemischen Gegebenheiten der Körperkompartimente zurückzuführen. Demnach ist die schädigende Wirkung des Bleis und der Porphyrinvorstufen auf das Nervengewebe insbesondere auch von der Permeabilität dieser Substanzen

für Zellmembranen, Grenzflächen und die Blut-Hirn-, Blut-Liquor-, Liquor-Hirnschranken abhängig.

Experimentell wird diese Theorie vor allem durch folgende Untersuchungen gestützt. DAGG u. Mitarb. 1965a stellten eine gute Korrelation zwischen der Schwere einer PbV und den Ausscheidungsmengen von PBG bei 50 Probanden fest. Die Vermutung liegt nahe, daß das PBG aus Organen stammt, in denen 5-ALA unter Ausschluß von Blei in PBG umgewandelt wurde. Auf diese Weise sind ähnlich hohe Organkonzentrationen von PBG möglich wie bei der AIP, ohne daß bei der PbV die Serumkonzentrationen oder die Ausscheidung erheblich gesteigert sein müßten. Die Befunde von DAGG u. Mitarb. 1965a wurden nur von wenigen Autoren bestätigt (zit. GORECZKY u. ROTH 1969) und bedürfen noch weiterer Klärung. Zu diesem pathogenetischen Konzept passen ferner die Untersuchungen von SHEILA u. Mitarb. 1970. Diese Autoren fanden im Gehirn bleivergifteter Kaninchen im Vergleich zu anderen weichen Geweben erheblich niedrigere Bleikonzentrationen. Auch die 5-ALA-D des Gehirns zeigte sich im Vergleich zu normalen Tieren weniger gehemmt als die anderer Körpergewebe. Zwischen dem Gehalt der Gewebe an Blei und PBG bestand ein nahezu reziprokes Verhältnis. Aufgrund dieser Befunde ist es auch verständlich, daß die Autoren im Gehirn der bleivergifteten Tiere höhere Konzentrationen von PBG fanden als bei Vergleichstieren. Diese Abweichungen waren zwar nicht sehr signifikant, dennoch ist bemerkenswert, daß die PBG-Konzentrationen im Gehirn bei tierexperimenteller Porphyrie noch unter denen lagen, die bei den bleivergifteten Tieren ermittelt wurden. Ein direkter Übertritt von PBG in das Hirngewebe ist demnach also nicht anzunehmen. Auch der

Befund von SÜMEGI u. Mitarb. 1956, daß sich bei bleivergifteten Kaninchen im Hirnstammgebiet eine Rotfluoreszenz nachweisen läßt, deutet auf eine sekundäre Porphyrinsynthese aus in das Hirngewebe übertretenen Porphyrinvorstufen hin.

Da die Aktivität der Hämsynthetase im Gehirn bleivergifteter Tiere von SHEILA u. Mitarb. 1970 nahezu normal gefunden wurde, ist es unwahrscheinlich, daß im Hirngewebe durch Blei direkt eine Störung der Porphyrinsynthese induziert wird.

Im Gegensatz dazu wird von BONKOWSKY u. Mitarb. 1971 eine sekundäre Porphyrinsynthese aus 5-ALA im Nervengewebe und im Liquor für unwahrscheinlich erachtet. Diese Autoren fanden nämlich die Konzentrationen von PBG bei einer Patientin mit AIP im Liquor erheblich höher als die der 5-ALA. Sie schlossen daraus, daß die Liquorgängigkeit des PBG die der 5-ALA bei weitem übertrifft. Unter dieser Voraussetzung wäre das hier diskutierte pathogenetische Konzept für die PbV falsch. Jedoch fehlt es bisher an der Bestätigung der Befunde und Annahmen von BONKOWSKY u. Mitarb. 1971. SWEENEY u. Mitarb. 1970 fanden außerdem stärkere Erhöhungen der 5-ALA als des PBG im Liquor von Patienten mit AIP. Entsprechende Liquoruntersuchungen bei bleivergifteten Personen wurden in der Literatur bisher nicht mitgeteilt. Liquoranalysen auf 5-ALA, PBG und Blei müßten als wesentliche Grundlage dieses pathogenetischen Konzepts durchgeführt werden.

Weiterer Aufschluß über die Richtigkeit dieser Vorstellungen wäre durch die Untersuchung der Wirkung intravenöser Dauerinfusionen von 5-ALA und PBG bei freiwilligen Versuchspersonen zu erhalten. Die beschränkte Erhältlichkeit von 5-ALA und PBG macht dieses Vorgehen jedoch kaum praktikabel. Im Tierversuch und möglichst auch an menschlichen Nervenfasern müßte der direkte Einfluß der Porphyrinvorstufen 5-ALA und PBG und des Bleis auf die neuronale

Erregbarkeit mit neurophysiologischen Methoden eingehend untersucht werden. Für die Untersuchungen der Verteilung und des Stoffwechselsverhaltens der Porphyrinvorstufen im zentralen und peripheren Nervensystem sind autoradiographische Verfahren die Methodender Wahl. Tierexperimente erscheinen wegen der mit den menschlichen kaum vergleichbaren physiologischen und physikalisch-biochemischen Voraussetzungen der Reaktionen und der Kompartimentierung des Körpers weniger aussichtsreich.

6.2. Schlußfolgerungen

Unter der Voraussetzung der Richtigkeit dieses pathogenetischen Modells ergeben sich folgende Konsequenzen:

1. Ein Zusammenhang zwischen Störungen der Porphyrinsynthese und neuropsychiatrischen Erscheinungen ist anzunehmen. Die verursachten Symptome sind - wenigstens zu Beginn der Krankheiten vorwiegend funktioneller Natur.
2. Schädigender Faktor ist vor allem das PBG. Es wird bei der PbV sekundär in verschiedenen Geweben, bei der AIP primär in der Leber und sekundär in anderen Körpergeweben vermehrt gebildet. PBG wirkt als Hemmstoff der neuromuskulären Erregbarkeit, indem es die Freisetzung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte vermindert. Über diesen beiden Krankheiten gemeinsamen Pathomechanismus hinaus kann Blei als Hemmstoff von K^+ , Na⁺-ATPasen wirksam werden.
3. Therapeutische Ansatzpunkte bestehen in der Verhütung der gesteigerten 5-ALA-Synthese insbesondere bei der AIP, bzw. der Reaktivierung der 5-ALA-D bei der PbV. Außerdem müßte sich die Verhütung der Umwandlung der 5-ALA zu PBG durch Elimination der 5-ALA mittels der extrakorporalen Hämodialyse oder Hemmung der 5-ALA-D in allen Körpergeweben durch noch zu ermittelnde Substanzen (Kap. 5.7.) positiv auswirken. Die Entwicklung eines Hirnödems und das Auftreten von Krampfanfällen ließe sich möglicherweise durch Normalisierung der K^+ , Na⁺-ATPase-Aktivität durch Diphenylhydantoin oder Aldosteronantagonisten, wie Spirolactone, verhüten bzw. therapieren.

4. Die Bestimmung der 5-ALA-D-Aktivität in den Erythrozyten ist für die Beurteilung des Ausmaßes einer Bleiintoxikation von geringerem Wert als die Messung der 5-ALA im Serum oder Urin. Die 5-ALA-D-Aktivität in den Erythrozyten gibt allein keinen Aufschluß über die Menge der angestauten 5-ALA, ihren Übertritt in das Gewebe und ihre Umwandlung in PBG und direkte pathogene Wirkungen des Bleis. Die kombinierte Bestimmung des Blutbleispiegels und der 5-ALA im Serum ließe dagegen eine ungefähre Abschätzung der direkten pathogenen Wirkung des Bleis auf die Zellmembran, bzw. der vermehrten sekundären Porphyrinsynthese zu. Die kritischen Grenzwerte der 5-ALA und Pb-Konzentrationen zeigen entsprechend der unterschiedlichen Durchlässigkeit der Membranen für diese Substanzen vermutlich eine Altersabhängigkeit.-

Es ist mit diesem pathogenetischen Modell erstmals gelungen, zahlreiche Symptome der Bleivergiftung und der AIP auf gemeinsamer Basis zu erklären. Viele weitere Wirkungen, die für das Blei diskutiert werden, wie etwa chromosomale Veränderungen, können durch diese Hypothese nicht erklärt werden. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, daß es sich bei der PbV um ein komplexes Geschehen handelt. Daher ist es nicht zulässig, biochemische Grenzwerte aus der Betrachtung nur eines pathogenetischen Systems zu erstellen. Als Maßstab der pathogenen Wirkung muß vielmehr das gegenüber Blei empfindlichste Körperorgan verwendet werden. Es ist bis heute nicht sicher, ob dies das blutbildende System und die Porphyrinsynthese oder etwa der genetische Apparat ist, dessen Schädigung erst nach einiger Latenz sichtbar wird.

Bisher sind nur wenige Stoffwechselveränderungen als biochemische Kriterien einer Bleibelastung meßbar. Als empfindlichste Parameter können außer dem Blutbleispiegel die Bestimmung der 5-ALA-D-Aktivität der Erythrozyten und der freien Erythrozytenporphyrine angesehen werden (SCHIELE u. Mitarb. 1974b). Ob die Bestimmung der Serum-5-ALA und der K^+ , Na^+ -ATPase-Aktivität der Erythrozytenmembran mehr Aufschluß

über die toxischen Wirkungen des Bleis gibt als die anderen Methoden, bleibt abzuwarten.

Unter neurologischem Aspekt kommt der PbV und der AIP geradezu modellhafter Charakter hinsichtlich der Polyneuritiden anderer toxischer oder metabolischer Genese zu. Besonders interessant ist die Frage, ob sich auf die Hemmung der 5-ALA-D durch Alkoholgenuß (MOORE u. Mitarb. 1971) "alkoholspezifische" neuropsychiatrische Syndrome wenigstens teilweise zurückführen ließen. Ähnliches gilt für einige neurologische Erscheinungen bei der Leberzirrhose, der schon erwähnten Tyrosinose, der Thalliumvergiftung und vielen anderen Krankheiten und Vergiftungen. Die Vorstellungen über die Entstehungsmechanismen von Polyneuritiden sind noch äußerst lückenhaft. Die biochemische, neurologische und neurophysiologische Grundlagenforschung werden zusammen mit klinischen Untersuchungen zur Aufklärung der zahlreichen noch bestehenden Probleme beitragen. Die Sicherung der pathogenetischen Zusammenhänge zwischen der Bleivergiftung und der AIP ist Aufgabe interdisziplinärer Forschung. Auch die Arbeitsmedizin kann heute unter Einsatz ihrer modernen analytischen Untersuchungsverfahren einen wesentlichen Beitrag zur Lösung einiger der aufgezeigten Probleme leisten.

7. Zusammenfassung

Die Annahme eines Zusammenhanges zwischen der Pathogenese der Bleivergiftung (PbV) und der akuten intermittierenden Porphyrrie (AIP) stützt sich auf klinische und biochemische Gemeinsamkeiten beider Krankheiten.- Die berufsbedingte PbV und die autosomal dominant vererbte AIP sind seltene Krankheitsbilder. Als Grundlage der Symptome beider Krankheiten gelten Störungen des peripheren motorischen, des vegetativen und des zentralen Nervensystems. Oberbauchkoliken, schlaffe Lähmungen und eine körperlich begründbare Psychose bestimmen das klinische Bild. Trotz der Parallelität der Leitsymptome bestehen einige Unterschiede im Verlauf und der bevorzugten Lokalisation der Störungen. Wesentliches gemeinsames biochemisches Kennzeichen beider Krankheiten sind Störungen des Porphyrinstoffwechsels. Die Ausscheidung der 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) im Urin ist bei beiden Krankheiten, die des Porphobilinogens (PBG) nur bei der AIP erhöht. Aus einer Übersicht über die wichtigsten Porphyrien wird ersichtlich, daß nur solche mit erhöhter Ausscheidung dieser Porphyrinvorstufen zu einer neuropsychiatrischen Symptomatik führen.- Neuropathologische und elektrophysiologische Befunde sprechen überwiegend gegen eine gemeinsame Pathogenese der PbV und der AIP. In einem historischen Überblick werden die bisherigen pathogenetischen Vorstellungen zur AIP und PbV aufgeführt und die wichtigsten biochemischen Modelle in ihrer Anwendbarkeit auf beide Krankheitsbilder untersucht. Die bestehenden Hypothesen und Befunde über Störungen des Zinkstoffwechsels, Veränderungen im Stoffwechsel des Acetyl-Coenzym A und zahlreicher weiterer Stoffwechselwege und eine gestörte zelluläre Atmung lassen keine befriedigenden pathogenetischen Schlüsse zu. Zwei pathogenetische Konzepte bezogen die Symptomatik der AIP auf Störungen Vitamin B₆

abhängiger Enzymsysteme. Für ihre Richtigkeit gibt es bisher ebenfalls keine Anhaltspunkte. Eine Hemmung der Aktivität der Kalium- und Natrium-abhängigen Membran-ATPase (K^+ , Na^+ -ATPase) durch 5-ALA könnte zahlreiche Krankheitserscheinungen der PbV und der AIP erklären. Eigene Untersuchungen konnten jedoch auch unter Verwendung hoher Konzentrationen von 5-ALA keine Störung der Membranfunktion menschlicher Erythrozyten nachweisen. Eine Hemmung der Aktivität der K^+ , Na^+ -ATPase durch Blei wurde - auch in vivo - von einigen Autoren festgestellt. Andere Autoren wiesen für PBG und Porphobilin inhibitorische Effekte auf die neuromuskuläre Erregbarkeit nach. Sie konnten bereits für PBG-Konzentrationen gesichert werden, die unter denen lagen, die häufig bei Patienten mit AIP im Blut gefunden werden. - Mit der Diskussion eines modernen pathogenetischen Modells der Bleitriäthylvergiftung wird die Reihe der pathogenetischen Vorstellungen abgeschlossen.

Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Arbeit wird eine eigene Theorie zur Pathogenese der PbV und der AIP entwickelt. Es ergibt sich der Schluß, daß wesentliche Teile der formalen Pathogenese beider Krankheiten übereinstimmen. Als wichtigster pathogener Faktor wird das PBG angesehen. Bei der PbV entsteht es vermutlich sekundär in einigen weichen Geweben, vor allem auch im Nervengewebe. Aus der Vorstellung weiterer pathogener Wirkungen des Bleis folgt eine teilweise pathogenetische Eigenständigkeit beider Krankheitsbilder. Dennoch lassen sich unter Zugrundelegung dieses pathogenetischen Konzeptes wesentliche therapeutische Erwägungen für beide Krankheiten ableiten. Auf die Konsequenzen, die sich aus dieser Hypothese ergeben, wird abschließend eingegangen.

8. Literaturverzeichnis

1. BACH, M.K.
Pl. Physiol. 36, 317, 1961
2. BAETHMANN, A., Kh.R. KOCZOREK, H.F. HOFMANN, H. ANGSTWURM
W. BRENDEL
In: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes,
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York 1968, S. 163
3. BAKER, A.B.
Res. Publ. Assoc. Nerv. Ment. Dis. 28, 60, 1950
4. BARLTROP, D.
Arch. Dis. Childh. 46, 233, 1971
5. BASILIERE, J., A.D. NEWCOMER
New. Engl.J. Med. 285, 595, 1971
6. BECKER, D., D. VILJOEN, S. KRAMER
Biochem. Biophys. Acta 225, 26, 1971
7. BECKER, J.
Med. Welt 19, 2585, 1968
8. BECKER, J.
Med. Welt 21, 593, 1970
9. BERG, M.
Arch. int. Med. 76, 335, 1945
10. BERLIN, L., R. COTTON
Amer. J. Digest. Dis. 17, 110, 1950
11. BERLIN, N.I., A. NEUBERGER, J.J. SCOTT
Biochem. J. 64, 80, 1956
12. BERSIN, Th.
Arbeitschutz und Arbeitsmedizin, BeiträgeHeft 2, 36,
Frankfurt/M. 1967
13. BOCK, K.D., P. MERGUET, G. SCHLEY, H.J. SCHÜMMANN, J.-G. RAUSCH-
STROOMANN, V. HOCEVAR, E. SCHRÖDER, T. MURATA
Dtsch. med. Wschr. 93, 2119, 1968
14. BONKOWSKY, H.L., D.P. TSCHUDY, A. COLLINS, J. DOHERTY, I. BOSSEN-
MAIER, R. CARDINAL, C.J. WATSON
Proc. Nat. Acad. Sci. 68, 2725, 1971

15. BONSIGNORE, D., CALISSANO, P., CARTASEGNA, C.
Med. d. Lavoro 56, 199, 1965
16. BONSIGNORE, D.
Lav. e. Med. 24, 1-44, 1970
17. BONSIGNORE, D., A. MARRONI, M.G. VITTONI
Folia. Med. in press
18. BRANDT, H.H.
Zschr. inn. Med. 12, 7, 1957
19. BRUENGER, F.W., W. STEVENS, B.J. STOVER
Report C00-119-244, 376, 1971
20. BRUGSCH, Th.
Lehrbuch der inneren Medizin Bd.II, 11.+12. Aufl. Urban & Schwarzen-
berg Berlin, München 1948
21. DE BRUIN, A.
Arch. environ.Health 23, 249, 1971
22. BURNHAM, B.F., J. LASCELLES
Biochem. J. 87, 462, 1963
23. CALISSANO, P., D. BONSIGNORE, C. CARTASEGNA
Biochem. J. 101, 550, 1966
24. Mc. CALL, J.T., N.P. GOLDSTEIN, L.H. SMITH
Fed. Proc. 30, 3, 1971
25. CARDONA, E., M.A. LESSLER, G.P. BRIERLEY
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 136, 300, 1971
26. CATTON, M.J., M.J.G. HARRISON, P.M. FULLERTON, G. KAZANTZIS
Brit. med. J. 2, 80, 1970
27. CAVANAGH, J.B., R.S. MELLICK
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28, 320, 1965
28. CAVANAGH, J.B., A.R. RIDLEY
Lancet (2), 1023, 1967
29. CLARKSON, T.W., J.E. KENCH
Biochem. Jour. 69, 432, 1958
30. COWGER, M.L., R.F. LABBE, M. SEWELL
Arch. Biochem. Biophys. 101, 96, 1963

31. DAGG, J.H., A. GOLDBERG, A. LOCHHEAD, J.A. SMITH
Quart. J. Med. 34, 163, 1965a
32. DAGG, J., A. GOLDBERG, A. LOCHHEAD, J. SMITH
Lancet (2), 26, 1965b
33. DAVIDOFF, R.A., R.P. SHANK. L.T. GRAHAM Jr., M.H. APRISON, R. WERMAN
Nature 214, 680, 1967
34. DENNY-BROWN, D., D. SCIARRA
Brain 68, 1, 1945
35. DERRIEN, E., C. BENOIT
Bull. Soc. Chim. Franc. 43, 522, 1928
36. DERRIEN, E., C. BENOIT
Compt. Rend. Soc. Biol. 103, 126, 1930
37. DOLOWITZ, D., J.F. FAZEKAS
J. Industr. Hyg. Toxic. 19, 93, 1937
38. DOSS, M., P. NAWROCKI, A. SCHMIDT, G. STROHMEYER, R. EGBRING,
G. SCHIMPF, W. DÖLLE, G. KORB
Dtsch. med. Wschr. 96, 1229, 1971
39. DOWDLE, E., L. EALES
Biochem. Biophys. Acta 161, 197, 1968
40. DOWDLE, E.B., E. WILSON, P. BURGER
S.A.J. Lab. Clin. Med. Spec. Iss., LCM 38, 1971
41. DOWNIE, A.W.
In: Diseases of voluntary muscle
Ed. J.N. Walton, p. 530, London 1964
42. DUKES, C.E.
Lancet (2), 1157, 1961
43. EICHLER, P.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 141, 363, 1932
44. EISENBURG, J.
Med. Klin. 68, 789, 1973
45. ELDER, T.D., Ch.E. MENGEL
Am. J. Med. 41, 269, 1966

15. BONSIGNORE, D., CALISSANO, P., CARTASEGNA, C.
Med. d. Lavoro 56, 199, 1965
16. BONSIGNORE, D.
Lav. e. Med. 24, 1-44, 1970
17. BONSIGNORE, D., A. MARRONI, M.G. VITTONI
Folia. Med. in press
18. BRANDT, H.H.
Zschr. inn. Med. 12, 7, 1957
19. BRUENGER, F.W., W. STEVENS, B.J. STOVER
Report COO-119-244, 376, 1971
20. BRUGSCH, Th.
Lehrbuch der inneren Medizin Bd.II, 11.+12. Aufl. Urban & Schwarzenberg Berlin, München 1948
21. DE BRUIN, A.
Arch. environ.Health 23, 249, 1971
22. BURNHAM, B.F., J. LASCELLES
Biochem. J. 87, 462, 1963
23. CALISSANO, P., D. BONSIGNORE, C. CARTASEGNA
Biochem. J. 101, 550, 1966
24. Mc. CALL, J.T., N.P. GOLDSTEIN, L.H. SMITH
Fed. Proc. 30, 3, 1971
25. CARDONA, E., M.A. LESSLER, G.P. BRIERLEY
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 136, 300, 1971
26. CATTON, M.J., M.J.G. HARRISON, P.M. FULLERTON, G. KAZANTZIS
Brit. med. J. 2, 80, 1970
27. CAVANAGH, J.B., R.S. MELLIICK
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28, 320, 1965
28. CAVANAGH, J.B., A.R. RIDLEY
Lancet (2), 1023, 1967
29. CLARKSON, T.W., J.E. KENCH
Biochem. Jour. 69, 432, 1958
30. COWGER, M.L., R.F. LABBE, M. SEWELL
Arch. Biochem. Biophys. 101, 96, 1963

31. DAGG, J.H., A. GOLDBERG, A. LOCHHEAD, J.A. SMITH
Quart. J. Med. 34, 163, 1965a
32. DAGG, J., A. GOLDBERG, A. LOCHHEAD, J. SMITH
Lancet (2), 26, 1965b
33. DAVIDOFF, R.A., R.P. SHANK. L.T. GRAHAM Jr., M.H. APRISON, R. WERMAN
Nature 214, 680, 1967
34. DENNY-BROWN, D., D. SCIARRA
Brain 68, 1, 1945
35. DERRIEN, E., C. BENOIT
Bull. Soc. Chim. Franc. 43, 522, 1928
36. DERRIEN, E., C. BENOIT
Compt. Rend. Soc. Biol. 103, 126, 1930
37. DOLOWITZ, D., J.F. FAZEKAS
J. Industr. Hyg. Toxic. 19, 93, 1937
38. DOSS, M., P. NAWROCKI, A. SCHMIDT, G. STROHMEYER, R. EGBRING,
G. SCHIMPF, W. DÖLLE, G. KORB
Dtsch. med. Wschr. 96, 1229, 1971
39. DOWDLE, E., L. EALES
Biochem. Biophys. Acta 161, 197, 1968
40. DOWDLE, E.B., E. WILSON, P. BURGER
S.A.J. Lab. Clin. Med. Spec. Iss., LCM 38, 1971
41. DOWNIE, A.W.
In: Diseases of voluntary muscle
Ed. J.N. Walton, p. 530, London 1964
42. DUKES, C.E.
Lancet (2), 1157, 1961
43. EICHLER, P.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 141, 363, 1932
44. EISENBURG, J.
Med. Klin. 68, 789, 1973
45. ELDER, T.D., Ch.E. MENGEL
Am. J. Med. 41, 269, 1966

46. ELDER, G.H. , C.H. GRAY, D.C. NICHOLSON
J. clin. Path. 25, 1013, 1972
47. ELIASER, M., B.O. KONDO
Amer. Heart. Jour. 24, 696, 1942
48. ERBSLÖH, W.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 23, 197, 1903
49. FALK, J.E., R.J. PORRA
Biochem. J. 90, 66, 1964
50. FELDMAN, D.S., R.D. LEVERE, J.S. LIEBERMAN
Trans. Amer. Neurol. Assos. 93, 206, 1968
51. FELDMAN, D.S., R.D. LEVERE, J.S. LIEBERMAN, R.A. CARDINAL, C.J. WATSON
Proc. Nat. Acad. Sci. 68, 383, 1971
52. FERM, V.H., D.W. FERM
Life. Sci. 10, 35, 1971
53. FILIPPINI, L.
Dtsch. med. Wschr. 91, 959, 1966
54. FRYDMAN, R.B., B. FRYDMAN
Biochem. Biophys. Acta 293, 506, 1973
55. FULLERTON, P.M.
J. Neuropath. exp. Neurol. 25, 214, 1966
56. GAJDOS, A.
Acta med. scand. suppl. 445, 36, 1966
57. GAJDOS, A., M. GAJDOS-TÖRÖK
Lancet (1), 175, 1961
58. GAJDOS, A., M. GAJDOS-TÖRÖK
Nature 199, 1093, 1963
59. GAJDOS, A., M. GAJDOS-TÖRÖK, A. PALMA-CARLOS
Bull. Soc. Chim. Biol. 48, 803, 1966
60. GAJDOS, A., M. GAJDOS-TÖRÖK
Arch. environ. Health, 23, 270, 1971

61. GALZIGNA, L., G.C. CORSI, B. SAIA, A.A. RIZZOLI
Clin. Chim. Acta 26, 391, 1969
62. GALZIGNA, L., M.V. FERRARO, G. MANANI, A. VIOLA
Brit. J. industr. Med. 30, 129, 1973
63. GERBER, G.B., A. LEONARD, A. MAZANOWSKA, J. DERRO, J.P. DECOCK
Paper presented at international symposium on environmental
health aspects of lead,
Amsterdam October 2, 1972
64. GERSTL, B.
Biochem. Aspects. Nerv. Dis., Ed. J.N. Cumings, p. 69,
Plenum Press, London 1972
65. GIBSON, J.B., A. GOLDBERG
Jour. Path. Bact. 71, 495, 1956
66. GIBSON, K.D., M. MATTHEW, A. NEUBERGER, G.H. TAIT
Nature 192, 204, 1961
67. GIBSON, K.D., A. NEUBERGER, J.J. SCOTT
Biochem. J. 61, 618, 1955
68. GINSBURG, A.D.
Lancet (2), 942, 1967
69. GOLDBERG, A.
Biochem. Jour. 59, 37, 1955
70. GOLDBERG, A.
Quart. J. Med. 28, 183, 1959
71. GOLDBERG, A.
In: Recent Advances in Haematology, Ed. A. Goldberg and M.C. Brain,
p. 302
Churchill Livingstone, Edinburgh, London 1971
72. GOLDBERG, A., W.D.M. PATON, J.W. THOMPSON
Brit. J. Pharm. 9, 91, 1954
73. GOLDBERG, A., C. RIMINGTON
In: Diseases of porphyrin metabolism,
Charles C. Thomas, Springfield,
III., 1962
74. GOLDBERG, A., C. RIMINGTON
Lancet (1), 632, 1967

75. GOMBAULT, M.
Arch. de Neurologie 1, 11, 1880-81
76. GORECZKY, L., I. ROTH
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 7, 333, 1969
77. GRANICK, S.
Trans. N.Y. Acad. Sci. 25, 53, 1962
78. GRANICK, S.
J. biol. Chem. 241, 1359, 1966
79. GRANICK, S., D. MAUZERALL
J. biol. Chem. 232, 1119, 1958
80. GÜNTHER, H.
Ergebn. allg. Path. u. path. Anat., 20, 608, 1922
81. HAINING, R.G., LABBE, R.F.
Fedn. Proc. Fed. Am. Soc. exp. Biol. 26, 828, 1967
82. HARLEY, V.
Brit. med. J. (2), 1169, 1890
83. HARPUR, R.P., J.H. QUASTEL
Nature 164, 779, 1949
84. HARTZ, J.W., H.W. DEUTSCH
J. biol. Chem. 244, 4565, 1969
85. HAUSMANN, W.
Biochem. Zschr. 30, 632, 1910
86. HEILMEYER, L., R. CLOTTEN, L. HEILMEYER, Jr.
Die Störungen der Bluthämsynthese
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964
87. HEILMEYER, L., R. CLOTTEN
Klin. Wschr. 47, 71, 1969
88. HERNBERG, S., V. VIHKO, J. HASAN
Arch. environ. Health 14, 319, 1967
89. HIERONS, R.
Brain 80, 176, 1957

90. IDEL'SON, L.I., G. P. KOROTEEVA, P.L. KLIMOVITSKAYA
Klin. Med. 51, 90, 1973
91. JOUBERT, S.M., J.K. McKECHNIE, W.M. DEPPE
S.Aft. J. Lab. Clin. Med. 9, 227, 1963
92. JUTZLER, G.A., S. NEUHEISEL, P. SCHMID, F. FUNK
Dtsch. med. Wschr. 89, 840, 1964
93. KANIG, K.
Einführung in die allgemeine und klinische Neurochemie,
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1973
94. KAO, R.L., R.M. FORBES
Arch. environ. Health 27, 31, 1973
95. KAPPAS, A., H.L. BRADLOW, P.N. GILLETTE, T.F. GALLAGHER
J. exp. Med. 136, 1043, 1972
96. KEELER, M.H.
J. nerv. ment. Dis. 134, 572, 1962
97. KIM, H.J., G. KIKUCHI
J. Biochem. 71, 932, 1972
98. KISSEL, H.J., L.M.G. HEILMEYER Jr., L. HEILMEYER
Dtsch. med. Wschr. 94, 405, 1969
99. KOEPPE, D.E., R.J. MILLER
Science 117, 1376, 1970
100. KOHEN, E.
Abstr. Am. Soc. cell. Biol. 41A, 1963
101. KOSOWER, N.S., R.A. ROCK
Nature 217, 565, 1968
102. KOSOWER, N.S. E.M. KOSOWER, A.B. ZINN, R. CARRAWAY
Biochem. Med. 2, 389, 1969
103. KREINDLER, A., J. POILILI, V. IOANASESCU, E. APPEL
Dtsch. Z. Nervenheilk. 185, 20, 1963
104. LABBE, R.F., E.L. TALMAN, R.A. ALDRICH
Fed. Proc. 14, 241, 1955

105. LABBE, R.F.
Lancet (1), 1361, 1967
106. LANG, H., M. FINGERHUT
Naunyn-Schiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 235, 41, 1858
107. LASLETT, E.E., W.B. WARRINGTON
Brain 21, 224, 1898
108. LEHMANN, K.B., H. SPATZ, K. WISBAUM-NEUBÜRGER
Z. ges. Neurol. Psychiat. 103, 323, 1926
109. LEVERE, R.D., A. KAPPAS
In: Advances in clinical chemistry, Ed. O. Bodansky, C.P. Stewart,
Vol. 11, 133, Academic Press N.Y., London 1968
110. LOWRY, P.T., R. SCHMID, V.E. HAWKINSON, S. SCHWARTZ, C.J. WATSON
Bull. Univ. Minn. Hosp. 22, 97, 1950
111. LUDWIG, G.D.
J. clin. Invest. 44, 1072, 1965
112. MAKASHEV, K.K., V.P. VERBOLOVICH
Izv. Akad. Nauk. Kaz. SSR Ser. Biol. 5, 59, 1967
113. MARTIN, H., O. BERGER
Med. Welt 24, 589, 1973
114. MARVER, H.S.
J. Lab. Clin. Med. 6, 996, 1966
115. MASSEY, V., C. VEEGER
Biochem. Biophys. Acta 48, 33, 1961
116. MATIAR-VAHAR, H., E. LUNGERSHAUSEN
Dtsch. med. Wschr. 92, 1809, 1967
117. DE MATTEIS, F.
Pharmacol. Rev. 19, 523, 1967
118. DE MATTEIS, F., C. RIMINGTON
Lancet (1), 1332, 1962
119. DE MATTEIS, F., T.F. SLATER, D.Y. WANG
Biochem. Biophys. Acta 68, 100, 1963

120. MAUZERALL, D., S. GRANICK
J. biol. Chem. 219, 435, 1956
121. MEO, G., G. MARTORANO, A. BONZANINO, G. PERRELLI
Boll. Soc. ital. Biol. Sper. 40, 649, 1964
122. MEYER, U.A., L.J. STRAND, M. DOSS, A.C. REESE, H.S. MARVER
New Engl. J. Med. 286, 1277, 1972
123. MICHAELSON, I.A., R. GREENLAND, M.W. SAUERHOFF
Paper presented at international symposium on advances in the
assessment of the health effects of environmental pollution,
Paris June 24-28, 1974
24. MODESTIN, J.
Dtsch. med. Wschr. 99, 1267, 1974
125. MONCRIEFF, A.A., O.P. KOUMIDES, E.E. CLAYTON, A.D. PATRICK,
A.G.C. RENWICK, G.E. ROBERTS
Arch. Dis. Childh. 39, 1, 1964
126. MOORE, M.R., A.D. BEATTIE, G.G. THOMPSON, A. GOLDBERG
Clin. Sci. 40, 81, 1971
127. NONNE, M.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 27, 169, 1904
128. OLSSON, R.A., H.E. TICKTIN
J. Lab. Clin. Med. 60, 48, 1962
129. OTTO, H., G. HAHN
Z. klin. Med. 136, 61, 1939
130. PARISI, A.F., B.L. VALLEE
Am. J. Clin. Nutr. 22, 1222, 1969
131. PERLROTH, M.G., D.P. TSCHUDY, H.S. MARVER, C.W. BERARD, R.F. ZEIGEL?
M. RECHCIGL, A. COLLINS
Am J. Med. 41, 149, 1966
132. PETERS, H.A.
Neurology 4, 477, 1954
133. PETERS, H.A., P.L. EICHMAN, H.H. REESE
Neurology 8, 621, 1958
134. PHILIPPE, M. GOTHARD
Rev. neurol. 11, 117, 1903

135. PINELLI, A., L. FARULLI
Eur. J. Pharmacol. 20, 136, 1972
136. PISANI, W., A. BONZANINO, A. LACQUANITI
Med. d. Lavoro, 58, 279, 1967
137. POKOTILENKO, G.M.
Chem. Abstr. 60, 15038h, 1964
138. PRASAD, A.S.
In: Zinc metabolism, Ed. A.S. Prasad, p. 250, Charles C. Thomas,
Springfield, III., 1966
139. RAUSCH-STROOMANN, J.-G., G. SCHLEY, V. HOCEVAR
Med. Welt 21, 836, 1970
140. VAN REEN, R.
In: Zinc metabolism, Ed. A.S. Prasad, p. 411, Charles C. Thomas
Springfield, III., 1966
141. REIFFERSCHIED, M.
Chir. Praxis. 9, 535, 1965
142. RICHARDS, F.F., J.J. SCOTT
Clin. Sci. 20, 387, 1961
143. RIDLEY, A.
Quart. J. Med. 151, 307, 1969
144. RIEDEL, E., A.H. KOTTLER, E. WAMSIEDLER, K. SCHMALBACH, H. SCHNEIDER
Z. Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmakol. 4, 22, 1971
145. ROMAN, W., R. OON, R.F. WEST, D.P. REID
Lancet (2), 716, 1967
146. ROMAN, W.
Am. J. Clin. Nutr. 22, 1290, 1969
147. ROTH, I., L. GORECZKY, J. MOLNAR, I. SÜMEGI
Zschr. inn. Med. 12, 707, 1957
148. RUZDIC, I. CREPINKO
H.S. Zschr. physiol. Chem. 312, 22, 1958
149. SANO, S., S. GRANICK
J. biol. Chem. 236, 1173, 1961

150. SAUER, R.M., B.C. ZOOK, F.M. GARNER
Science 169, 1091, 1970
151. SCHIELE, R., K.-H. SCHALLER, H. VALENTIN
Klin. Wschr. 52, 401, 1974a
152. SCHIELE, R., K.-H. SCHALLER, H. M. WAGNER
Schr. Reihe Ver. Wass.-Boden-Lufthyg. H 41, 231,
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1974b
153. SCHLITTER, H.E.
Dtsch. Ärztebl. 28, 43, 1974
154. SCHMIDT, D., G. SCHYMURA, W. STICH
Klin. Wschr. 51, 709, 1973
155. SCHWARTZ, D., J. MERTIN
Nervenarzt 44, 648, 1973
156. SECCHI, G.C., L. ALESSIO, G. CAMBIOGGHI
Arch. environ. Health, 27, 399, 1973
157. SEPPÄLÄINEN, A.M., S. HERNBERG
Brit. J. industr. Med. 29, 443, 1972
158. SHEILA, L., M. GIBSON, A. GOLDBERG
Clin. Sci. 38, 63, 1970
159. SHEMIN, D., Ch.S. RUSSEL
J. Am. Chem. Soc. 75, 4873, 1953
160. SHEMIN, D., Ch.S. RUSSEL, T. ABRAMSKY
J. biol. Chem. 215, 613, 1955
161. SIMONS, J.A.
Biochem. Pharmac. 20, 2367, 1971
162. SIMPSON, J.A.
Lancet (2), 1336, 1965
163. SLATER, T.F., G. ZIELGER
Biochem. Pharmac. 15, 1279, 1966
164. SOLDATOVIC, D., C. PETROVIC
Arch. Farm. 13, 253, 1963

165. STARLING, E.H.
Verh. Ges. Dtsch. Naturf. u. Ärzte, Stuttgart 1906
(ersch. Leipzig 1907, I. Teil, S. 246)
166. STEIN, J.A., F.D. CURL, M. VALSAMIS, D.P. TSCHUDY
Am. J. Med. 53, 784, 1972
167. STICH, W.
Dtsch. med. Wschr. 84, 2148, 1959
168. STICH, W.
Klin. Wschr. 39, 338, 1961
169. STRAND, L.J., U.A. MEYER, B.F. FELSHER, A.G. REDEKER, H.S. MARVER
Jour. Clin. Invest. 51, 2530, 1972
170. SÜMEGI, I., L. GORECZKY, I. ROTH
Acta Morphol. Hung. 7, 183, 1956
171. SWEENEY, V.P. , M.A. PATHAK, A.K. ASBURY
Brain 93, 369, 1970
172. THEILE, U.
Dtsch. Ärztebl. 25, 291, 1971
173. TSCHUDY, D.P., J. ROSE, E. HELLMAN, A. COLLINS, M. RECHCIGL Jun.
Metabolism 11, 1287, 1962
174. TSCHUDY, D.P., F. H. WELLAND, A. COLLINS, G. HUNTER, Jr.
Metabolism 13, 396, 1964
175. TSCHUDY, D.P., M.G. PERLROTH, H.D. MARVER, A. COLLINS, G. HUNTER
Jr., M. RECHCIGL Jr.
Proc. Nat. Acad. Sci. 53, 841, 1965
176. URATA, G., S. GRANICK
J. biol. Chem. 238, 811, 1963
177. URBANOWICZ, H., I. GRABECKI, I. KOZIELSKA
Med. d. Lavoro 60, 582, 1969
178. VALLEE, B.L.
J. Am. Med. Assoc. 162, 1053, 1956
180. VALSAMIS, M.P., F.W. CURL, D.P. TSCHUDY
Am. Jour. Path. 59, 22, 1970

181. VANOTTI, A.
Porphyrins: their Biological and Chemical Importance
(trans. by C. Rimington), Hilger & Watts, London 1954
182. DE VILLAVERDE, J.M.
In: Handbuch der Neurologie Bd. IX, Ed. O. Bumke, O. Foerster,
S. 145, Springer, Berlin 1935
183. WACKER, W.E.C., S.J. ADELSTEIN, D.D. UIMER, B.L. VALLEE
J. Clin. Invest. 35, 741, 1956
184. WALDENSTRÖM, J.
Acta Psych. Neurol. 14, 375, 1939
185. WALDENSTRÖM, J.
Am J. Med. 22, 758, 1957
186. WALDRON, H.A.
J. clin. Path. 18, 230, 1965
187. WATSON, C.J.
N. Engl. J. Med. 263, 1205, 1960
188. WATSON, G.J., S. SCHWARTZ
Proc. Soc. Exp. Biol. 47, 394, 1941
189. WETTERBERG, L.
Lancet (1), 498, 1966
190. WHITFIELD, Ch.L., L.T. CH' IEN, J.D. WHITHEAD
Am J. Med. 52, 289, 1972
191. WIECK, H.H.
Med. Welt 12, 1183, 1961
192. WITH, T.K.
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 1, 134, 1963
193. WOLTER, J.R., R.L. CLARK, H.A. KALLET
Am. Jour. Ophth. 74, 666, 1972
194. ZAZGORIK, J., P. PILS, P. SCHMIDT
Klin. Wschr. 52, 345, 1974
195. ZIELHUIS, R.L.
Comm. of the Eur. Comm. Doc. Nr. 1352/74e, 1974

Lebenslauf:

Am 16. April 1950 wurde ich als drittes Kind des Facharztes für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten Dr. Dr. Max Schiele und seiner Ehefrau Ortrud, geb. Rahne, in Berlin-Wilmersdorf geboren. Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Grundschule und von 1960 bis 1969 das altsprachlich-humanistische Goethe-Gymnasium in Berlin, wo ich am 7. Februar 1969 die Reifeprüfung bestand. Im Sommersemester 1969 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Dort legte ich am 17. März 1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 20. August 1971 die ärztliche Vorprüfung ab. Zum Wintersemester 1971/72 erhielt ich die Zulassung für das klinische Studium an der Universität Erlangen-Nürnberg. Für das Studium der Biochemie als zweites Hauptfach immatrikulierte ich mich im Sommersemester 1972 und Wintersemester 1972/73 an der Universität Tübingen, wo ich am 13. April 1973 die Diplomvorprüfung im Fach "Anorganische Chemie" ablegte. Zum Sommersemester 1973 kehrte ich an die Universität Erlangen-Nürnberg zurück. Nach dem 11. Semester meines Medizinstudiums meldete ich mich zur ärztlichen Prüfung, die ich am 31. Januar 1975 bestand.

Rainer Schiele

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990